

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
10 juillet 2003 (10.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/055868 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07D 277/64**, 263/56, 413/04, 413/12, 417/04, 417/12,  
A61K 31/423, 31/428, 31/4439, A61P 35/00

(74) Mandataire : BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen -  
S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 24, rue  
Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/04544

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :  
24 décembre 2002 (24.12.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/16889 27 décembre 2001 (27.12.2001) FR  
02/09415 25 juillet 2002 (25.07.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),  
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : SO-  
CIE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'AP-  
PLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR];  
Société par Actions Simplifiée, 42, rue du Docteur Blanche,  
F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : GALCERA  
CONTOUR, Marie-Odile [FR/FR]; 2, allée Jacques An-  
quetil, F-91070 Bondoufle (FR). LAVERGNE, Olivier  
[FR/FR]; 9, allée de la Butte de Rheims, F-91120  
Palaiseau (FR). BREZAK PANNETIER, Marie-Chris-  
tine [FR/FR]; Batiment C1, 13, rue Julien Périn, F-92160  
Antony (FR). PREVOST, Grégoire [FR/FR]; 12, avenue  
de la Providence, F-92160 Antony (FR).

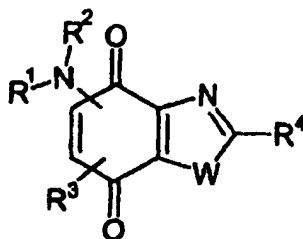
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: BENZOTHAIAZOLE- AND BENZOXAZOLE-4,7-DIONE DERIVATIVES AND THEIR USE AS CDC25  
PHOSPHATASE INHIBITORS

(54) Titre : DERIVES DE BENZOTHAIAZOLE- ET BENZOXAZOLE-4,7-DIONES ET LEUR UTILISATION COMME INHIBI-  
TEURS DE PHOSPHATASES



(I)

(57) Abstract: The invention concerns the use as cdc25 phosphatase inhibitors, in particular cdc25-C phosphatase, and CD45 phosphatase, of compounds of general formula (I), wherein: W represents O or S. In accordance with the invention, the compounds of general formula (I) can in particular be used for preparing a medicine for cancer treatment.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet l'utilisation en tant qu'inhibiteurs de phosphatases cdc25, et en particulier de phosphatase cdc25-C, et de la phosphatase CD45, des composés de formule générale (I) dans laquelle W représente O, ou S. Selon l'invention, les composés de formule générale (I) peuvent en particulier être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter le cancer.

WO 03/055868 A1

BEST AVAILABLE COPY

**RESULT LIST**

1 result found in the Worldwide database for:

**W003055868** (priority or application number or publication number)

(Results are sorted by date of upload in database)

**1 BENZOTHAZOLE- AND BENZOXAZOLE-4,7-DIONE  
DERIVATIVES AND THEIR USE AS CDC25 PHOSPHATASE  
INHIBITORS**

**Inventor:** GALCERA CONTOUR MARIE-ODILE

(FR); LAVERGNE OLIVIER (FR); (+2)

**EC:** C07D263/56B; C07D263/56D; (+7)

**Publication info:** **W003055868** - 2003-07-10

**Applicant:** SOD CONSEILS RECH APPLIC (FR);

GALCERA CONTOUR MARIE-ODILE (FR); (+3)

**IPC:** C07D277/64; A61K31/423; (+8)

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

## **BENZOTHIAZOLE- AND BENZOXAZOLE-4,7-DIONE DERIVATIVES AND THEIR USE AS CDC25 PHOSPHATASE INHIBITORS**

Description of **WO03055868**

<Desc/Cims Page number 1>

### **DERIVES DE BENZOTHIAZOLE-ET BENZOXAZOLE-4,7-DIONE ET LEUR UTILISATION COMME**

**INHIBITEURS DE PHOSPHATASES CDC25** La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de benzothiazole-4,7-diones et de benzoxazole-4,7-diones, lesquels inhibent les phosphatases cdc25, en particulier la phosphatase cdc25-C, et/ou la phosphatase CD45.

Le contrôle de la transition entre les différentes phases du cycle cellulaire durant la mitose ou de la méiose est assurée par un ensemble de protéines dont les activités enzymatiques sont associées à des états différents de phosphorylation. Ces états sont contrôlés par deux grandes classes d'enzymes : les kinases et les phosphatases.

La synchronisation des différentes phases du cycle cellulaire permet ainsi la réorganisation de l'architecture cellulaire à chaque cycle dans l'ensemble du monde vivant (microorganismes, levure, vertébrés, plantes). Parmi les kinases, les kinases dépendantes des cyclines (CDKs) jouent un rôle majeur dans ce contrôle du cycle cellulaire. L'activité enzymatique de ces différentes CDKs est contrôlée par deux autres familles d'enzymes qui travaillent en opposition (Jesus et Ozon, Prog. Cell Cycle Res.

(1995), 1,215-228). La première regroupe des kinases telles que Weel et Mikl qui désactivent les CDKs en phosphorylant certains acides aminés (Den Haese et coll., Mol.

Biol. Cell (1995), 6,371-385). La seconde regroupe des phosphatases telle que Cdc25 qui activent les CDKs en déphosphorylant des résidus tyrosine et thréonine de CDKs (Gould et coll., Science (1990), 250,1573-1576).

Les phosphatases sont classifiées en 3 groupes : les sérines/thréonines phosphatases (PPases), les tyrosines phosphatases (PTPases) et les phosphatases à double spécificité (DSPases). Ces phosphatases jouent un rôle important dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires.

En ce qui concerne les phosphatases cdc25 humaines, 3 gènes (cdc25-A, cdc25-B et cdc25-C) codent pour les protéines cdc25. De plus, des variants issus de splicing alternatif du gène cdc25B ont été identifiés : il s'agit de cdc25B1, cdc25B2 et cdc25B3 (Baldin et coll., Oncogene (1997), 14,2485-2495).

Le rôle des phosphatases Cdc25 dans l'oncogénèse est maintenant mieux connu et les mécanismes d'action de ces phosphatases sont illustrés en particulier dans les références

<Desc/Cims Page number 2>

suivantes : Galaktionov et coll., Science (1995), 269,1575-1577 ; Galaktionov et coll.,

Nature (1996), 382, 511-517 ; et Mailand et coll., Science (2000), 288, 1425-1429.

En particulier, la surexpression des différentes formes de cdc25 est maintenant reportée dans de nombreuses séries de tumeurs humaines : - Cancer du sein :cf. Cangi et coll., Résumé 2984, AACR meeting San Francisco, 2000) ; - Lymphomes :cf. Hernandez et coll., Int. J Cancer (2000), 89, 148-152 et Hernandez et coll., Cancer Res. (1998), 58, 1762-1767 ; - Cancers du cou et de la tête :cf. Gasparotto et coll., Cancer Res. (1997), 57, 2366-2368.

Par ailleurs, le groupe de E. Sausville rapporte une corrélation inverse entre le niveau d'expression de cdc25-B dans un panel de 60 lignées et leurs sensibilités aux inhibiteurs de CDK, suggérant que la présence de cdc25 puisse apporter une résistance à certains agents antitumoraux et plus particulièrement aux inhibiteurs de CDK (Hose et coll., Proceedings of AACR, Abstract 3571, San Francisco, 2000).

Parmi d'autres cibles, l'industrie pharmaceutique recherche donc à présent des composés capables d'inhiber les phosphatases Cdc25 afin de les utiliser notamment comme agents anti-cancéreux.

Les phosphatases Cdc25 jouent également un rôle dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer(cf. Zhou et coll., Cell Mol. Life Sci. (1999), 56 (9-10), 788-806 ; Ding et coll., Am.J.Pathol. (2000), 157 (6), 1983-90 ; Vincent et coll., Neuroscience (2001), 105 (3), 639-50) de sorte que l'on peut aussi envisager d'utiliser des composés possédant une activité d'inhibition de ces phosphatases pour traiter ces maladies.

Un autre problème auquel s'adresse l'invention est la recherche de médicaments destinés à prévenir ou traiter le rejet de greffes d'organes ou encore à traiter des maladies auto-immunes. Dans ces désordres/maladies, l'activation non appropriée des lymphocytes et des monocytes/macrophages est impliquée. Or les médicaments immunosuppresseurs connus à ce jour ont des effets secondaires qui pourraient être diminués ou modifiés par des produits ciblant spécifiquement les voies de signalisation dans les cellules hématopoïétiques qui initient et maintiennent l'inflammation.

La phosphatase CD45 joue un rôle crucial dans la transmission des signaux à partir des récepteurs sur les lymphocytes T en régulant la phosphorylation et l'activité des

<Desc/Cims Page number 3>

tyrosines kinases de la famille src, dont elle est capable de déphosphoryler les sites de régulation négative p56<sup>lck</sup> et p59<sup>lck</sup>.

La phosphatase CD45 est donc une cible potentielle dans le traitement des maladies immunes. En effet, le blocage de la phosphatase CD45 par un anticorps anti-CD45 inhibe l'activation des lymphocytes T in vitro (Prickett et Hart, Immunology (1990), 69, 250-256). De même, les lymphocytes T de souris transgéniques n'exprimant pas CD45 (CD45 knock-out mice) ne répondent pas à la stimulation par un antigène (Trowbridge et Thomas, Annu. Rev. Immunol. (1994), 12, 85-116).

Par ailleurs, CD45 serait capable de déphosphoryler une sous-unité associée à Lyn, ce qui déclencherait un flux de calcium et l'activation des mastocytes. Hamaguchi et coll.

(Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10, 2657-2660) ont montré qu'un inhibiteur de CD45 particulier (de IC<sub>50</sub> égale à 280 nM) supprimerait la libération d'histamine des

mastocytes péritonéaux de rat et protégerait les souris des chocs anaphylactiques.

L'intérêt de trouver des inhibiteurs de phosphatase CD45 apparaît donc évident notamment lorsque l'on s'intéresse : à obtenir un effet immunosuppresseur en général, et en particulier : dans le cadre du traitement de maladies auto-immunes (Zong et coll., J.

Mol. Med. (1998), 76 (8), 572-580) comme par exemple la sclérose en plaques ou l'encéphalite auto-immune (Yacyshyn et coll., Dig Dis. Sci. (1996), 41 (12), 2493-8) et le diabète (Shimada et coll., J. Autoimmun. (1996), 9 (2), 263-269) ; dans le cadre du traitement de rejets de greffes ; - au traitement de l'inflammation en général, et en particulier : dans le cadre du traitement des arthrites (Pelegri et coll., Clin. Exp.

Immunol. (2001), 125 (3), 470-477), des arthrites rhumatoïdes, des maladies rhumatismales, des conjonctivites (Iwamoto et coll., Graefes Arch. Clin. Ophthalmol. (1999), 237(5), 407-414) et des maladies pruritiques ; dans le cadre du traitement des maladies inflammatoires digestives comme par exemple la maladie de Crohn (Yacyshyn et coll., Dig Dis.

Sci. (1996), 41 (12), 2493-2498), la recto-colite hémorragique et les hépatites (Volpes et coll., Hepatology (1991), 13 (5), 826-829) ; et

<Desc/Cims Page number 4>

- au traitement des allergies (Pawlik et coll., Tohoku J. Exp. Med. (1997), 182(1), 1-8).

L'invention offre de nouveaux inhibiteurs de phosphatases cdc25 (en particulier de la phosphatase cdc25-C), et/ou de la phosphatase CD 45, lesquels sont des dérivés de benzothiazole-4,7-diones et de benzooxazole-4,7-diones répondent à la formule générale(I) définie ci-après. Compte tenu de ce qui précède, ces composés sont susceptibles d'être utilisés comme médicaments, en particulier dans le traitement des maladies/désordres suivants : l'inhibition de la prolifération tumorale seule ou en combinaison avec d'autres traitements ; l'inhibition de la prolifération des cellules normales seule ou en combinaison avec d'autres traitements ; les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ; la prévention de l'alopécie spontanée ; la prévention de l'alopécie induite par des produits exogènes ; la prévention de l'alopécie radio-induite ; la prévention de l'apoptose spontanée ou induite des cellules normales ; la prévention de la méiose et la fécondation ; la prévention de la maturation des oocytes ; 'toutes les maladies/tous les désordres correspondant à des utilisations rapportées pour les inhibiteurs de CDKs, et notamment les maladies prolifératives non tumorales (par exemple : angiogénèse, psoriasis ou resténose), maladies prolifératives tumorales, parasitologie (prolifération de protozoaires), infections virales, maladies neurodégénératives, myopathies ; 'toutes les maladies/tous les désordres correspondant à des applications cliniques de la vitamine K et de ses dérivés ; les maladies auto-immunes comme par exemple la sclérose en plaques et l'arthrite rhumatoïde ; et le diabète.

Par ailleurs, les composés de la présente invention sont également, du fait de leurs propriétés d'inhibition des phosphatases cdc25, susceptibles d'être utilisés pour inhiber

<Desc/Cims Page number 5>

la prolifération des microorganismes, notamment des levures. L'un des avantages de ces composés consiste en leur faible toxicité sur les cellules saines.

Un certain nombre de dérivés de benzothiazole-4,7-diones et de benzooxazole- 4,7-diones est déjà connu.

En particulier, le brevet GB1 534 275 concerne des herbicides dont le principe actif est un composé répondant à l'une des formules générales

EMI5.1

dans lesquelles : R'représente notamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle ; R2 représente notamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ; X représente notamment un atome halogène ou un radical alkoxy ; Y et Z peuvent notamment représenter ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle thiazole éventuellement substitué par un radical alkyle ; et R représente notamment un radical alkyle.

Par ailleurs, la demande de brevet PCT WO 99/32115 décrit les composés de formule générale (A3)

EMI5.2

<Desc/Cims Page number 6>

dans laquelle : les substituantsR2-R6 sont choisis parmi le groupe constitué d'un atome d'hydrogène, de substituants donneurs d'électrons, de substituants attracteurs d'électrons et de substituants modulateurs d'électrons ; etYs ety6 sont notamment choisis parmi le groupe constitué d'un atome d'hydrogène, de substituants donneurs d'électrons, de substituants attracteurs d'électrons et de substituants modulateurs d'électrons.

Dans la demande de brevet PCT WO 99/32115, le terme substituant donneur d'électrons fait référence à un groupe fonctionnel ayant tendance à donner de la densité électronique ; sont cités les substituants alkyle, alkényle et alkynyle. Toujours dans cette demande de brevet, substituant attracteur d'électrons fait référence à un groupe fonctionnel ayant tendance à attirer de la densité électronique ; sont cités les substituants cyano, acyle, carbonyle, fluoro, nitro, sulfonyl et trihalométhyle. Enfin, un substituant modulateur d'électrons est défini dans cette demande comme un groupe fonctionnel ayant tendance à moduler la densité électronique, lequel peut à la fois se attirer et donner des électrons et est donc tel qu'il puisse stabiliser un intermédiaire cationique dans une réaction de substitution électrophile aromatique ; est cité un groupe fonctionnel incluant, par exemple, des substituants amino (parexemple-NH2, alkylamino ou dialkylamino), hydroxy, alkoxy ou aryle, des substituants hétérocycliques, des atomes halogènes, etc.

Les composés de formule générale (A3) sont présentés comme des modulateurs des récepteurs de la ryanodine qui peuvent être utilisés en tant que pesticides ou en tant qu'agents thérapeutiques, par exemple dans le traitement de la défaillance cardiaque congestive, des maux de tête migraineux, de l'hypertension, de la maladie de Parkinson ou de la maladie d'Alzheimer ou dans la prévention de l'avortement prématuré.

Enfin, les dérivés de benzooxazole-4,7-diones de formule générale (A4)

EMI6.1

<Desc/Cims Page number 7>

dans laquelle : Ar'représente un radical aryle éventuellement substitué, chacun de Ar'et Ar'représente un atome d'hydrogène ou un radical aryle éventuellement substitué, et chacun de Q'et Q'représente notammentO, sont décrits en tant que constituants actifs de couches photosensibles de photorécepteurs.

A présent, la demanderesse a découvert de façon surprenante que les composés répondant à la formule générale(I)

EMI7.1

o dans laquelle : R'représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle,cycloalkyle,- (CH<sub>2</sub>)-X-Y,- (CH<sub>2</sub>)-Z-NR'R<sub>6</sub> ou unradical-CHR<sub>35</sub>R<sub>36</sub> dans lequelR<sub>35</sub> etR<sub>36</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyne, ou encoreR<sub>35</sub> et R<sub>36</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmiO, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle, R'pouvant aussi, lorsque W représenteO, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmiO, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi-CHR'-,

<Desc/Cims Page number 8>

-CO<sub>2</sub>-, -NR<sub>8</sub>-, -O-et-S-, R<sub>7</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle etR<sub>8</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radicalSO<sub>2</sub>NHR<sub>9</sub> et un radicalNR' R'', R<sub>9</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, etR' et R''représentant indépendamment des radicaux alkyle, Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou -n-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R<sub>5</sub> représentant un radical alkoxycarbonyle, haloalkoxycarbonyle ou aralkoxycarbonyle etR<sub>6</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ou encoreR'et R<sub>6</sub>formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CR'<sub>2</sub>R'<sub>3</sub>-, -O<sub>2</sub>-, -S-et- NR'<sub>4</sub>-, R'<sub>2</sub> et R'<sub>3</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et

possédant deux substituants qui forment ensemble un radical méthylènedioxy ou éthylènedioxy,R<sub>18</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R'<sub>9</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un

radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radicalSO<sub>2</sub>NHR<sub>23</sub> et un radicalNRR, R représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R<sub>24</sub> et R<sub>25</sub> représentant indépendamment des radicaux alkyle, R représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R'<sub>9</sub> et R<sub>20</sub> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>-, -O-, -S-et-NR<sub>28</sub>-, R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, etR<sub>28</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sub>28</sub> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R'<sub>2</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radicalSO<sub>2</sub>NHR<sub>29</sub> et un radical NR<sub>30</sub>R<sub>31</sub>, R<sub>29</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, etR<sub>30</sub> et R'<sub>3</sub> représentant indépendamment des radicaux alkyle, R'<sub>22</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encoreR'<sub>2</sub> etR'<sub>22</sub> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CR<sub>32</sub>R<sub>33</sub>-, -O-, -S-et -NR<sub>34</sub>-, R<sub>32</sub> et R<sub>33</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sub>34</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sub>34</sub> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R'<sub>3</sub> et R<sub>38</sub> étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ouR<sub>37</sub> et R<sub>38</sub> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter

<Desc/Cims Page number 10>

l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>-, -O-, -S-et-NR<sub>4</sub>'-, R<sub>3s</sub> et R<sub>4</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par haloalkyle, on entend notamment le radical trifluorométhyle. Par haloalkoxy, on entend notamment le radical trifluorométhoxy. Par aryle carbocyclique, on entend en particulier les radicaux phényle et naphthyle. Par aralkyle, on entend en particulier les radicaux phénylalkyle, et notamment le radical benzyle. Par système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, on entend en particulier les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclohexyle et adamantyle.

Par aryle hétérocyclique ou hétéroaryle, on entend en particulier les radicaux thiényle, furannyle, pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle et pyridyle. Enfin, par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.



Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33,201-217.

Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

Selon une variante particulière de l'invention, les composés de formule générale(I) seront des composés de formule générale(I)'  
EMI11.1

<Desc/Cls Page number 12>

dans laquelle : R' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, - (CH<sub>2</sub>)-X-Y, - (CH<sub>2</sub>)-Z-NR'R' ou un radical-CHR<sub>35</sub>R'<sub>6</sub> dans lequel R<sub>35</sub> et R<sub>36</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyne, ou encore R<sub>35</sub> et R<sub>36</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle, R' pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR', -CO-, -NR<sub>8</sub>-, -O-et-S-, R<sub>7</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R<sub>8</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR<sub>9</sub> et un radical NR' R'',

atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sub>14</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sub>14</sub> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R<sub>2</sub> représentant un atome

d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; ou encore R'et R'formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CR'5R'6-, -O-, -S-et-NR'7-, R1s et R16 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R'7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;R3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou alkylthio ;R4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, -CH2-COOR'8, -CH2-CO-NR'9R2 ou-CH2-NR2'R22, ou encore R4 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ouNR37R38, R 18 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R'9 représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radicalSo2NHR23 et un radicalNR24R25, R23 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R24 et R25 représentant indépendamment des radicaux alkyle, R20 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encoreR'9 etR20 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CR26R27-, -O-, -S-et -R26 et R27 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R28 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encoreR28 représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R 21 représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis

<Desc/Cims Page number 14>

indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radicalSO, NER" et un radicalNR30R3', R29 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et

dans laquelle : R'représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, - (CH2)-X-Y ou-(CH2)-Z-NR5R6 R'pouvant aussi, lorsque W représenteO, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmiO, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi-CHR-, -CO-, -NR'-, -O- et-S-, R'représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un

radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radicalSO<sub>2</sub>NHR<sub>9</sub> et un radicalNR' R'', R<sub>9</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, etR' et R''représentant indépendamment des radicaux alkyle, Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, Rs etR<sub>6</sub> étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou-n-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ouRs et R<sub>6</sub> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CR'zR'<sup>3</sup>-, -O-, -S-et-NR'<sup>4</sup>-, R'z etR'<sup>3</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R'<sup>4</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R'<sup>4</sup> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R<sub>2</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; ou encore R'etR<sub>2</sub> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter

<Desc/Cims Page number 16>

l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CR'<sup>5</sup>R'<sup>6</sup>-, -O-, -S-et-NR'<sup>7</sup>-, R's et R<sub>6</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R''représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy ; R<sub>4</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, -CH<sub>2</sub>-COOR'<sup>8</sup>, -CH<sub>2</sub>-CO-NR'<sup>9</sup>R<sub>2</sub> ou-CH<sub>2</sub>-NR'<sup>2</sup>R<sub>22</sub>, ou encore R<sub>4</sub> représente un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, R<sub>18</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R'<sup>9</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radicalSO<sub>2</sub>NHR<sub>23</sub> et un radicalNR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, R<sub>23</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, etR<sub>21</sub> etR<sub>25</sub> représentant indépendamment des radicaux alkyle, Wo représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encoreR'<sup>9</sup> etR<sub>20</sub> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>-, -O-, -S-etR<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, etR<sub>28</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encoreR<sub>28</sub> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R'<sub>2</sub>représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR<sub>29</sub> et un radicalNR<sub>30</sub>R'<sub>3</sub>, R<sub>29</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, etR<sub>30</sub> et R'<sub>3</sub>représentant indépendamment des radicaux alkyle, R<sub>22</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encoreR<sub>2</sub>'etR<sub>22</sub> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter

## &lt;Desc/Cims Page number 17&gt;

l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CR32R33-, -O-, -S-et -NR34-, R32 et R33 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R34 représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R34 représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy ; et W représente O ou S ; ou les sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule générale(I)" définie ci-dessus.

Les utilisations selon la présente invention présentent aussi de façon générale quatre variantes : - selon une première variante, les composés de formule générale(I) qui répondent aussi à la sous-formule générale(I),

EMI17.1

(I)1 dans laquelle W représente S et R1, R2, R3 et R4 ont la même signification que dans la formule générale(I), ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont utilisés ; - selon une deuxième variante, les composés de formule générale(I) qui répondent aussi à la sous-formule générale(I) 2

EMI17.2

## &lt;Desc/Cims Page number 18&gt;

dans laquelle W représente O et R',R2,R3 et R4 ont la même signification que dans la formule générale(I), ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont utilisés ; - selon une troisième variante, les composés de formule générale(I) qui répondent aussi à la sous-formule générale (I),

EMI18.1

(I)3 dans laquelle W représente S et R1, R2, R3 et R4 ont la même signification que dans la formule générale(I), ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont utilisés ; et selon une quatrième variante, les composés de formule générale (I) qui répondent aussi à la sous-formule générale(I) 4

EMI18.2

(I)4 dans laquelle W représente O etR',R2, R3 et R4 ont la même signification que dans la formule générale(I), ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont utilisés.

L'invention concerne donc notamment l'utilisation de composés de formule générale (I1) ou (I)2, ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases cdc25, et en particulier la phosphatase cdc25-C, et/ou la phosphatase CD45. De même, l'invention concerne l'utilisation de composés de formule générale(I) 3 ou(1) 4, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases cdc25, et en particulier la phosphatase cdc25-C, et/ou la phosphatase CD45.

## &lt;Desc/Cims Page number 19&gt;

De préférence, les composés de formule générale(I),(I)',(I)", (I)1, (I)2, (I)3 ou (I)4 utilisés selon l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :#

R'représentant un radical alkyle, cycloalkyle,alkoxyalkyle,-(CH2)-X-Y, - (CH2)-Z-NRSR6 ou-CHR35R36 ; R2 représentant un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, éthyle ou

benzyle ; R'et R2 fornant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons (de préférence de 5 à 7 chaînons, et notamment de 6 chaînons) comportant de 1 à 2 hétéroatomes (et de préférence 2 hétéroatomes), les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CH<sub>2</sub>-, -O- et -NR<sup>17</sup> (et de préférence parmi lesradicaux-CH<sub>2</sub>-et-NR<sup>17</sup>-), R<sup>17</sup>représentant un radical méthyle ou benzyle ; \* R3 représentant un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un radical alkyle, alkoxy ou alkylthio ;

R4 représentant un radicalalkyle,-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>8</sup> ou-CH<sub>2</sub>-CO-NR<sup>9</sup>R<sup>2</sup> ou -CH<sub>2</sub>-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup> ou encore un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et notamment de 1 à 3 fois) par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ouNR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>.

D'une façon générale, on préférera, pour une utilisation selon l'invention, les composés de formule générale(I),(I)'ou(I)"dans lesquels W représente un atome de soufre.

Une autre alternative intéressante pour une utilisation selon l'invention consistera néanmoins à utiliser les composés de formule générale(I),(I)'ou (I) "dans lesquels W représente un atome d'oxygène.

Par ailleurs, le radical X représentera de préférence une liaison ou un radical alkylène linéaire comptant de 1 à 5 atomes de carbone. De préférence aussi, le radical Y représentera un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou Y représentera un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué (de préférence éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy,SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup> ouNR<sup>9</sup> R<sup>17</sup>, et plus préférentiellement éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, alkoxy,SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup> ou NR<sup>9</sup> R<sup>17</sup>) ou encore Y représentera un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué, ledit radical aryle hétérocyclique étant de

<Desc/Cims Page number 20>

préférence choisi parmi les radicaux aryle à 5 chaînons (et notamment parmi les radicaux imidazolyle, thiényl ou pyridinyle) et de préférence éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy,SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup> ou NR<sup>9</sup> R<sup>17</sup>, et plus préférentiellement éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, alkoxy,SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup> ou NR<sup>9</sup> R<sup>17</sup>; R<sup>9</sup> représentera de préférence un atome d'hydrogène etR<sup>9</sup> et R<sup>17</sup>représenteront de préférence des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle. Le radical Z représentera de préférence un radical alkylène comptant de 1 à 5 atomes de carbone, et en particulier unradical- (CH<sub>2</sub>) p- dans lequel p représente un entier de 1 à 3 (p étant de préférence égal à 1 ou 2 et plus préférentiellement égal à 1).

De préférence également,R<sup>s</sup> et R<sup>s</sup> seront choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle, ou encoreR<sup>s</sup>et R<sup>s</sup>formeront ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence par 1 à 3 radicaux méthyle) ; de façon encore plus préférentielle,R<sup>s</sup>et R<sup>s</sup>seront choisis indépendamment parmi des radicaux alkyle ou alkoxy-carbonyl (et en particulierR<sup>s</sup> etR<sup>6</sup> seront chacun un radical méthyle ou tert-butoxycarbonyl) ouR<sup>s</sup>et R<sup>s</sup>formeront ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2

hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence par 1 à 3 radicaux méthyle). R'8 représentera de préférence un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ou éthyle.

De plus, les radicaux R7, R12, R13, R15, R'6, R26, R27, R39 et R40 seront de préférence choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle et les radicaux R8, R'', R'', RZ\$ et R4' seront de préférence choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle ou benzyle.

En outre, en ce qui concerne R9 et R, on préférera les cas dans lesquels R'9 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical benzyle et R20 représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, ainsi que ceux dans lesquels R'9 et R20 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux méthyle).

<Desc/Cims Page number 21>

Par ailleurs, en ce qui concerne R2' et R, on préférera les cas dans lesquels R2' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical benzyle et R22 représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, ainsi que ceux dans lesquels R21 et R22 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués. En ce qui concerne les radicaux R32, R33 et R34 correspondants, ceux-ci seront de préférence tels que R32 et R33 soient choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle et de préférence parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle (R32 et R33 représentant encore plus préférentiellement tous deux des atomes d'hydrogène) et que R34 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy (R34 représentant de façon encore plus préférentielle un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou phényle).

De plus, en ce qui concerne R et R36, on préférera les cas dans lesquels R35 et R36 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou R35 et R36 forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle.

Par ailleurs, en ce qui concerne R37 et R38, on préférera les cas dans lesquels R37 et R38 représentent indépendamment des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle.

Enfin, lorsque R4 est un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois, l'on préfère qu'il soit choisi dans le groupe consistant en des radicaux aryle carbocycliques et hétérocycliques éventuellement substitués de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical

alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou NR37R38 (et en particulier de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou haloalkoxy) et le radical 2,3, 4,5-tétrafluorophényle. Plus préférentiellement, lorsque R4 est un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois, R4 sera choisi dans le groupe consistant en des radicaux aryle carbocycliques et hétérocycliques éventuellement substitués de 1 à 2 fois par des substituants choisis indépendamment un atome halogène, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou NR37R38 (et en particulier 1 à 2 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle,

<Desc/Cims Page number 22>

haloalkyl, alkoxy ou haloalkoxy), un radical 3,4, 5-trihalophényle et le radical 2,3, 4,5-tétrafluorophényle.

Plus préférentiellement, les composés de formule générale (I), (I)', (I)", (I)" (I) 2, (I) 3 ou (I) 4 utilisés selon l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes : R' représentant un radical alkyle, cycloalkyle, ou -(CH<sub>2</sub>)-Z-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> ; # R<sub>2</sub> représentant un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ; # R<sub>3</sub> représentant un atome d'hydrogène, un atome halogène ou le radical méthoxy ; \* R<sub>4</sub> représentant un radical alkyle, -CH<sub>2</sub>-NR<sub>z</sub>'R<sub>22</sub>, ou encore un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et notamment de 1 à 3 fois) par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, ou NR<sub>3</sub>'R<sub>38</sub>.

Encore plus préférentiellement, les composés de formule générale (I), (I)', (I)", (I)", (I) 2, (I) 3 ou (I) 4 utilisés selon l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes : # R' représentant un radical -(CH<sub>2</sub>)-Z-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> ; # R<sub>2</sub> représentant un atome d'hydrogène ; # R<sub>3</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un atome halogène (ledit atome halogène étant de préférence un atome de chlore ou de brome) ; # R<sub>4</sub> représentant un radical alkyle ou encore un radical phényle, pyridyle, thiényl ou furannyle éventuellement substitué par 1 à 4 (de préférence 1 à 3) atomes halogènes ou par un radical NR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>. De façon encore plus particulièrement préférée, les composés de formule générale (I), (I)', (I)", (I)" & commat; 2, (I) 3 ou (I) 4 utilisés selon l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes : R<sub>uz</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un atome de chlore (et plus préférentiellement un atome d'hydrogène) ; R<sub>4</sub> représentant un radical alkyle ou encore un radical phényle, pyridyle, thiényl ou furannyle éventuellement substitué par 1 à 4 (de préférence 1 à 3) atomes halogènes (et en particulier R<sub>4</sub> représentant un radical alkyle, et de préférence un radical alkyle

<Desc/Cims Page number 23>

comptant de 1 à 4 atomes de carbone, et plus préférentiellement encore un radical méthyle ou éthyle).

Selon une variante particulière de l'invention, W représente O. Dans ce cas particulier, l'on préférera que R' représente un radical aryle, et en particulier un radical phényle, éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy. Plus préférentiellement, toujours lorsque W représente O, l'on préférera que R' représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène (ledit atome halogène étant de préférence un atome de fluor).

Selon un aspect particulier de l'invention, R<sub>4</sub> représentera un radical phényle ou un radical aryle hétérocyclique de 5 à 6 chaînons éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et

de préférence de 1 à 3 fois) par des substituants choisis parmi le groupe consistant en des atomes halogènes, le radical trifluorométhyle et le radical trifluorométhoxy (et de préférence choisis parmi le groupe consistant en des atomes halogènes et le radical trifluorométhyle). En particulier, ledit aryle hétérocyclique de 5 à 6 chaînons éventuellement substitué sera un cycle pyridine, thiophène, furanne ou pyrrole éventuellement substitué.

Un autre aspect particulier de cette invention concerne l'utilisation de composés de formule générale(I) dans laquelle W représente S, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, le substituant-NR'R<sub>2</sub> (les préférences indiquées précédemment pour R'etR<sub>2</sub> restant applicables) est attaché à la position 5 du cycle benzothiazolédione etR<sub>4</sub> est choisi parmi les radicaux alkyle, cycloalkylalkyl, -CH<sub>2</sub>-COOR'<sup>8</sup>, -CH<sub>2</sub>-CO-NR'<sup>9</sup>R<sub>2</sub> et-CH<sub>2</sub>-NR'<sup>2</sup>R<sub>22</sub> (R<sub>4</sub> étant de préférence alkyle ou cycloalkylalkyle et plus préférentiellement alkyle selon cet aspect particulier de l'invention).

Pour une utilisation selon l'invention, les composés de formule générale(I) décrits (le cas échéant sous forme de sels ou de mélanges) dans les exemples 1 à 131, ou les sels pharmaceutiquement acceptables de tels composés, seront particulièrement préférés (notamment ceux décrits dans les exemples 1 à 65 ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables et en particulier ceux décrits dans les exemples 1 à 17 ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables). Parmi les composés des exemples 1 à 131 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, les composés des exemples 1 à 14, 18 à 39, 48 à 52, 55, 57, 58 et 60 à 131 (et en particulier les composés des exemples 1 à 14, 18 à 39 et 55 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables) présenteront d'une manière générale plus d'intérêt pour cette invention.

<Desc/Cims Page number 24>

De plus, les composés de formule générale(I) décrits (le cas échéant sous forme de sels ou de mélanges) dans les exemples 2 à 5, 16, 19 à 26, 32, 34, 38 à 40, 43 à 47, 55 à 58, 60 à 77, 79 à 98 et 101 à 115, ou les sels pharmaceutiquement acceptables de tels composés, seront encore plus particulièrement préférés pour une utilisation selon l'invention.

En outre, les composés de formule générale(I) décrits (le cas échéant sous forme de sels ou de mélanges) dans les exemples 2, 19, 20, 23, 24, 34, 57, 60, 62, 63, 67 à 77, 80 à 92, 94, 96 à 98, 103, 104, 106 et 110 à 113, ou les sels pharmaceutiquement acceptables de tels composés, seront tout particulièrement préférés pour une utilisation selon l'invention : Un autre objet de l'invention concerne, à titre de médicaments, les composés de formule générale (I)M

EMI24.1

(I) M dans laquelle R'représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH<sub>2</sub>)-X-Y, -(CH<sub>2</sub>)-Z-NR<sup>5</sup>R<sub>6</sub> ou un radical-CHR<sup>35</sup>R<sub>36</sub> dans lequel R'etR<sub>36</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyle, ou encoreR<sub>35</sub> et R<sub>36</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmiO, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle, R'pouvant aussi, lorsque W représenteO, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5



atomes de carbone, Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un

<Desc/Cims Page number 25>

hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR', -CO-, -NR8-, -O-et-S-, R7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR9 et un radical NR' R'', R9 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R' et R'' représentant indépendamment des radicaux alkyle, Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, R' et R' étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou -n-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou Rs représentant un radical alkoxy-carbonyl, haloalkoxy-carbonyl ou aralkoxy-carbonyl et R6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ou encore R' et R' formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR'2R'3-, -O-, -S-et- NR'4-, R'2 et R'3 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R'4 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R'4 représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R2 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; ou encore RI et R2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR'5R'6-, -O-, -S-et- NR17-, R's et RI6 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R'7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; R3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou alkylthio ; R4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, -CH<sub>2</sub>-COOR'8, -CH<sub>2</sub>-CO-NR'9R2 ou -CH<sub>2</sub>-NR2'R22, ou bien R4 représente un radical

<Desc/Cims Page number 26>

aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou NR37R38, ou encore R4 représente un radical phényle possédant deux substituants qui forment ensemble un radical méthylène-dioxy ou éthylène-dioxy, R18 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R'9 représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR23 et un radical NR\*R, R représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R24 et R25 représentant indépendamment des radicaux alkyle, R20 représentant un atome

d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R<sup>9</sup> et R<sup>20</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sub>2</sub>6R<sup>27</sup>-, -O-, -S- et -NR<sup>28</sup>-, R<sup>26</sup> et R représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sup>28</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sup>28</sup> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R<sup>2</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR<sup>29</sup> et un radical NR<sup>3</sup> R<sup>3'</sup>, R<sup>29</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R<sup>30</sup> et R<sup>3'</sup> représentant indépendamment des radicaux alkyle, R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R<sup>2</sup> et R<sup>22</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sub>2</sub>3R<sup>33</sup>-, -O-, -S- et -NR<sup>34</sup>-, R<sup>32</sup> et R<sup>33</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sup>34</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sup>34</sup> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

<Desc/Cims Page number 27>

R<sup>37</sup> et R<sup>38</sup> étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R<sup>37</sup> et R<sup>33</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sub>2</sub>3R<sup>40</sup>-, -O-, -S- et

X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR-, -CO-, -NR<sup>8</sup>-, -O- et -S-, R<sup>7</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et

représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou alkylthio ; R<sup>4</sup> représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, -CH<sub>2</sub>-COOR<sup>8</sup>, -CH<sub>2</sub>-CO-NR<sup>9</sup>R<sup>2</sup> ou -CH<sub>2</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>22</sup>, ou encore R<sup>4</sup> représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou NR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>, R<sup>18</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R<sup>9</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR<sup>23</sup> et un radical NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, R<sup>23</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R<sup>24</sup> et R<sup>25</sup> représentant indépendamment des radicaux alkyle, R<sup>20</sup>

représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R<sup>9</sup> et R<sup>20</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>-, -O-, -S- et -NR<sup>28</sup>-, R<sup>26</sup> et R<sup>27</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sup>28</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sup>28</sup> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R<sup>2</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR<sup>29</sup> et un radical NR<sup>30</sup>R<sup>3</sup>, R<sup>29</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et

radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sup>34</sup> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R<sup>37</sup> et R<sup>38</sup> étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R<sup>37</sup> et R<sup>38</sup> format ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>-, -O-, -S- et -NR<sup>41</sup>-, R<sup>39</sup> et W<sub>0</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sup>41</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et W représente O ou S ; étant entendu que si W représente S et R<sup>4</sup> représente un radical aryle éventuellement substitué, alors R est choisi parmi les substituants alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH<sub>2</sub>)-X-Y et -(CH<sub>2</sub>)-Z-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> ; et les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule générale (I)'M- Seront particulièrement préférés, dans le cas où W représente S et W représente un radical aryle éventuellement substitué les composés de formule générale (I)M ou (I) SM dans lesquels R<sub>1</sub> sera choisi parmi les substituants -(CH<sub>2</sub>)-Z-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>.

L'invention a de plus pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule générale (I)" ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne de même les compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, au moins un des composés de formule générale (I)", (I)M ou (I) M telle que définie ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

L'invention concerne encore les composés de formule générale (II)  
EMI30.1

<Desc/Cims Page number 31>

dans laquelle : R' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH<sub>2</sub>)-X-Y, -(CH<sub>2</sub>)-Z-NR'<sup>6</sup> ou un radical -CHR<sup>35</sup>R<sup>36</sup> dans lequel R" et R<sup>36</sup> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyne, ou encore R<sup>3</sup>s et R<sup>36</sup> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle, R' pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis

indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR<sup>7</sup>-, -CO-, -NR<sup>8</sup>-, -O-et-S-, R<sup>7</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et

atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sup>14</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sup>14</sup> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R<sup>2</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; ou encore R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, -O-, -S-et-NR<sup>7</sup>-, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sup>7</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou alkylthio ; R<sup>4</sup> représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, -CH<sub>2</sub>-COOR<sup>8</sup>-, -CH<sub>2</sub>-CO-NR<sup>9</sup>R<sup>2</sup> ou -CH<sub>2</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>22</sup>, ou bien R<sup>4</sup> représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou NR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>, ou encore R<sup>4</sup> représente un radical phényle possédant deux substituants qui forment ensemble un radical méthylènedioxy ou éthylènedioxy, R<sup>8</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R<sup>9</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR<sup>23</sup> et un radical NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>, R<sup>23</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R<sup>24</sup> et R<sup>25</sup> représentant indépendamment des radicaux alkyle, R<sup>20</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R<sup>9</sup> et R<sup>20</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>-, -O-, -S-et-NR<sup>28</sup>-, R<sup>26</sup> et R<sup>27</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sup>28</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sup>28</sup> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

<Desc/Cims Page number 33>

R<sup>2</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR<sup>29</sup> et un radical NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, R<sup>9</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R<sup>30</sup> et R<sup>31</sup> représentant indépendamment des radicaux alkyle, R<sup>22</sup>

représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R<sup>2</sup> et R<sup>22</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>-, -O-, -S- et -NR<sup>34</sup>-, R<sup>32</sup> et R<sup>33</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et

Selon une variante particulière de l'invention, les composés de formule générale (II) seront des composés de formule générale (II)'

#### EMI34.1

dans laquelle : R' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH<sub>2</sub>)-X-Y, -(CH<sub>2</sub>)-Z-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> ou un radical -CHR<sup>35</sup>R<sup>36</sup> dans lequel R' et R<sup>36</sup> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyle, ou encore R<sup>3</sup> et R<sup>36</sup> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle, R' pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR'-, -CO-, -NR<sup>8</sup>-, -O- et -S-, R' représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R<sup>8</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical -SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup> et un radical -NR' R'', R<sup>9</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R' et R'' représentant indépendamment des radicaux alkyle,

<Desc/Cims Page number 35>

Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R' représentant un radical alkoxy-carbonyl, haloalkoxy-carbonyl ou aralkoxy-carbonyl et R<sup>6</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ou encore R' et W formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-, -O-, -S- et -NR<sup>4</sup>-, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et

ou encore R<sup>9</sup> et R<sup>20</sup> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>-, -O-, -S- et

NR28-, R26 et R27 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R28 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R28 représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R2' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR29 et un radical N3OR3, R29 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R30 et R3' représentant indépendamment des radicaux alkyle, R22 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R2' et R22 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR32R33-, -O-, -S- et -NR34-, R32 et R33 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R34 représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R34 représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R37 et R38 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R37 et R38 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR39R40-, -O-, -S- et -NR4'-, R39 et R40 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R4' représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et W représente O ou S ; étant entendu que :- si W représente S et R4 représente un radical alkyle, alors R' ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle et/ou R3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

<Desc/Cims Page number 37>

- si W représente S et R4 représente un radical aryle éventuellement substitué, alors R' est choisi parmi les substituants alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH<sub>2</sub>)-X-Y et -(CH<sub>2</sub>)-Z-NR5R5 ; ou des sels de composés de formule générale (II)'.

Selon une variante plus particulière de l'invention, les composés de formule générale (II)' seront des composés de formule générale (II)''

EMI37.1

dans laquelle : R' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, -(CH<sub>2</sub>)-X-Y ou -(CH<sub>2</sub>)-Z-NR5R6, R' pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR'-, -CO-, -NR8-, -O- et -S-, R7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des

substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radicalSO<sub>2</sub>NHR<sub>9</sub> et un radicalNR' R'', R<sub>9</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, etR' et R''représentant indépendamment des radicaux alkyle,

<Desc/Cls Page number 38>

Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, Rs et R<sub>6</sub> étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ouRS et R<sub>6</sub> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CR'<sub>2</sub>R'<sub>3</sub>-, -O-, -S-et-NR'<sub>4</sub>-, RI<sub>2</sub> etR'<sub>3</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, etR'<sub>4</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R'<sub>4</sub> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R<sub>2</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; ou encore R'et R'formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CR'<sub>5</sub>R'<sub>6</sub>-, -O-, -S-et-NR'<sub>7</sub>-, R's et RI<sub>6</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R'<sub>7</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; R'représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy ; R<sub>4</sub> représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, -CH<sub>2</sub>-COOR<sub>18</sub>, -CH<sub>2</sub>-CO-NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub> ou -CH<sub>2</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, ou encore R<sub>4</sub> représente un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène, un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, R<sub>18</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R'<sub>9</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR<sub>23</sub> et un radicalNRR, R représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et

-NR<sub>28</sub>-, R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, etR<sub>28</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sub>28</sub> représentant un radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène, un radical alkyle ou alkoxy, R'<sub>2</sub>représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR<sub>29</sub> et un radicalNR<sub>30</sub>R'<sub>3</sub>, R<sub>29</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, etR<sub>30</sub> etR'<sub>3</sub>représentant indépendamment des radicaux alkyle, R<sub>22</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encoreR'<sub>2</sub>etR<sub>22</sub> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CR'<sub>32</sub>R'<sub>33</sub>-, -O-, -S-et -NR<sub>34</sub>-, R<sub>32</sub> et R<sub>33</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène



ou un radical alkyle, et R<sup>34</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sup>34</sup> représentant un radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène ou un radical alkyle ou alkoxy ; et W représente O ou S ; étant entendu que si W représente S et R<sup>4</sup> représente un radical alkyle, alors R' représente -(CH<sub>2</sub>)-X-Y ou -(CH<sub>2</sub>)-Z-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> et/ou R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle ; ainsi que les sels des composés de formule générale (II)".

D'une manière générale, on préférera les composés de formule générale (II), (II)' ou dans lesquels R' représente -(CH<sub>2</sub>)-X-Y ou -(CH<sub>2</sub>)-Z-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> dès lors que W représente S et R<sup>4</sup> représente un radical alkyle.

De préférence, les composés de formule générale (I), (I)', (I)", (I), (I) 2, (I) 3, (I) 4 S (I) M (I)' M, (II), (II)' ou (II)" ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables seront utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter une maladie choisie parmi les maladies suivantes/les désordres suivants : les maladies prolifératives tumorales, et en particulier le cancer, les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopécie spontanée, l'alopécie induite par des produits exogènes, l'alopécie radio-induite, les

<Desc/Cims Page number 40>

maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires et les allergies.

Tout particulièrement, les composés de formule générale (I), (I)', (I)", (I), (I) 2, (I) 3, (I) 4 S (I) M, (I)' M, (II), (II)' ou (II)" ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter le cancer, et notamment la cancer du sein, les lymphomes, les cancers du cou et de la tête, le cancer du poumon, le cancer du colon, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas.

Selon une variante particulière de l'invention, les composés de formule générale (I), (I) 1, (I) 2, (I) 3, (I) 4, (I) M, (I)' M, (II), (II)' ou (II)" ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter l'alopécie spontanée, l'alopécie induite par des produits exogènes ou l'alopécie radio-induite.

L'invention a aussi pour objet une méthode de traitement des maladies prolifératives tumorales, et en particulier du cancer, des maladies prolifératives non tumorales, des maladies neurodégénératives, des maladies parasitaires, des infections virales, de l'alopécie spontanée, de l'alopécie induite par des produits exogènes, de l'alopécie radio-induite, des maladies auto-immunes, des rejets de greffes, des maladies inflammatoires et des allergies, ladite méthode comprenant l'administration d'une dose thérapeutiquement efficace d'un composé de formule générale (I), (I)', (I)", (I), (I) 2, (I) 3, (I) 4 S (I) M, (I)' M, (ou d'un composé de formule générale (II), (II)' ou (II)") au patient ayant besoin de ce traitement.

D'une façon générale, les mêmes préférences que celles indiquées pour les utilisations de composés de formule générale (I), (I)', (I)", (I), (I) 2, (I) 3 ou (I) 4 sont par ailleurs applicables par analogie aux médicaments, compositions pharmaceutiques et composés selon l'invention, que ceux-ci concernent les composés de formule générale (I), (I)', (I)", (I) 1, (I) 2, (I) 3, (I) 4, (I) M, (I)' M ou ceux de formule générale (II), (II)' ou (II)".

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent se présenter sous forme de solides, par exemple des poudres, des granules, des



comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des

<Desc/Cims Page number 41>

suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale(I) (ou ceux de formule générale(II) qui sont tous aussi des composés de formule générale(I)) par exemple par les procédés décrits ci-après.

Préparation des composés de formule générale(II) Les procédés de préparation ci-après sont donnés à titre illustratif et l'homme du métier pourra leur faire subir les variations qu'il juge utiles, aussi bien en ce qui concerne les réactifs que les conditions et techniques des réactions.

Méthode générale D'une façon générale, les composés de formule générale(I) peuvent être préparés selon la procédure résumée dans le schéma 1 ci-après.

EMI41.1

(A)(I)

Schéma 1 Selon cette méthode, les composés de formule générale(I), dans laquelle R',R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub> et W sont tels que décrits ci-dessus, sont obtenus par traitement des composés de formule générale (A), dans laquelle L représente un radical méthoxy, un atome halogène ou un atome d'hydrogène et R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub> et W ont la même signification que dans la formule générale(I), avec des amines de formule généraleN'ROH dans un solvant

<Desc/Cims Page number 42>

protique tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 0 °C et 50 °C et éventuellement en présence d'une base telle que, par exemple, la diisopropyléthylamine (Yasuyuki Kita et coll., J. Org. Chem. (1996), 61,223-227).

Dans le cas particulier où les composés de formule générale (A) sont tels que L et R<sub>3</sub> représentent chacun un atome halogène, les composés de formule générale(I) peuvent être obtenus sous la forme d'un mélange des 2 isomères de position, mais il est alors possible de les séparer par chromatographie sur colonne de silice dans un éluant approprié.

Alternativement, les composés de formule générale(I) dans lesquels R3 représente un atome halogène(Hal) peuvent être obtenus, schéma1bis, à partir des composés de formule générale(I) dans lesquels R3 représente un atome d'hydrogène, par exemple par action de N-chlorosuccinimide ou N-bromosuccinimide dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne (Paquette et Farley, J. Org. Chem.

(1967), 32,2725-2731), par action d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) dans un solvant tel que l'acide acétique (Jagadeesh et coll., Synth Commun. (1998), 28,3827-3833), par action de Cu(II) (dans un mélangeCuCl<sub>2</sub>/HgCl<sub>2</sub>) en présence d'une quantité catalytique d'iode dans un solvant tel que l'acide acétique à chaud (Thapliyal, Synth. Commun. (1998), 28,1123-1126), par action d'un agent tel que le dichloriodate de benzyltriméthylammonium en présence deNaHCO<sub>3</sub> dans un solvant tel qu'un mélange dichlorométhane/méthanol (Kordik et Reitz, J. Org. Chem.

(1996), 61,5644-5645), ou encore par utilisation de chlore, de brome ou d'iode dans un solvant tel que le dichlorométhane (J. Renault, S. Giorgi-Renault etcoll., J. Med. Chem.

(1983), 26,1715-1719).  
EMI42.1

R'O R'O argent  
N halogénant Z, N N  
I Ra R I I Ra H W Hal W  
O O  
O O O O

Schéma Ibis Alternativement également, les composés de formule générale(I) dans lesquelsR3 représente un radical alkoxy ou alkylthio peuvent être obtenus, schéma1 ter, à partir des composés de formule générale(I) dans lesquels R3 représente un atome halogène, par exemple par action d'un alcool de formule généraleR"-OH ou d'un thiol de formule générale RUSH (étant tel que R3 =R3'O ouR3 S) dans un solvant tel que l'éthanol anhydre en présence d'une base telle que, par exemple, la diisopropyléthylamine.

<Desc/Cims Page number 43>

EMI43.1

O (1)

Schéma I ter Préparation des intermédiaires de formule générale (A) Les composés de formule générale (A) dans lesquels L, R3, R4 et W sont tels que définis ci-dessus peuvent être obtenus, schéma 2, à partir des composés de formule générale (B) dans lesquels L, R3, R4 et W sont tels que définis ci-dessus et : - l'un de Q et Q'représente un radical amino ou hydroxyle et l'autre représente un atome d'hydrogène ; ou - Q et Q'représentent chacun un radical amino ; ou - Q et Q'représentent chacun un radical hydroxyle ; ou enfin - Q et Q'représentent chacun un radical méthoxy.

EMI43.2

Schéma 2 Dans le cas où les composés de formule générale (B) sont tels que Q et Q'représentent des radicaux méthoxy, les composés de formule générale (A) sont

obtenus par traitement par du nitrate de cérium (IV) et d'ammonium (Beneteau et coll., Eur. J. Med.

Chem. (1999), 34 (12), 1053-1060). Dans les autres cas, les composés de formule générale (A) sont obtenus par oxydation des composés de formule générale (B), par exemple par utilisation de FeCl<sub>3</sub> en milieu acide (Antonini et coll., Heterocycles (1982), 19 (12), 2313-2317) ou de sel de Fremy (nitrosodisulfonate de potassium). (Ryu et coll., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2000), 10,461-464), ou par l'utilisation d'un réactif comportant un iode hypervalent tel que le [bis (acétoxy) iodo] benzène ou le [bis (trifluoroacétoxy) iodo] benzène dans l'acétonitrile aqueux à une température de préférence comprise entre -20 C et la température ambiante (soit environ 25 C), et de préférence à environ -5 C (Kinugawa et coll., Synthesis, (1996), 5,633-636).

<Desc/Cims Page number 44>

Dans le cas particulier où L et R<sub>3</sub> représentent des atomes halogènes, les composés de formule générale (A) peuvent être obtenus, schéma 3, par haloxydation des composés de formule générale (B) dans lesquels L et R<sub>3</sub> représentent des atomes d'hydrogène et Q et/ou Q' est (sont) choisi (s) parmi un radical amino et un radical hydroxy par action, par exemple, de perchlorate de potassium ou de sodium en milieu acide (Ryu et coll., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9,1075-1080).

EMI44.1

(B) (A)

Schéma 3 Préparation des intermédiaires de formule générale (A), (B) Certains des composés de formule générale (B) dans lesquels L, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels.

S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où Q ou Q' représente un radical amino, les composés de formule générale (B) peuvent notamment être obtenus à partir des dérivés nitro de formule (B. ii) dans lesquels Q ou Q' représente un radical nitro par des méthodes de réduction bien connues de l'homme de l'art telles que, par exemple l'hydrogénation en présence d'un catalyseur palladié ou le traitement par du chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique. S'ils ne sont pas commerciaux, les composés de formule (B. ii) peuvent eux-mêmes être obtenus à partir des composés de formule générale (B. i) dans lesquels les positions correspondant aux radicaux Q et Q' sont substituées par des atomes d'hydrogène par des méthodes de nitration bien connues de l'homme de l'art telles que, par exemple, le traitement par un mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique (cf. le schéma 4 où seul le cas dans lequel les composés de formule générale (B) sont tels que Q= NH<sub>2</sub> et Q'= H est représenté).

<Desc/Cims Page number 45>

EMI45.1

(B. i) (B. ii) (B)

Schéma 4 Alternativement, les composés de formule générale (B) non commerciaux dans lesquels Q représente un radical amino, Q' un atome d'hydrogène et W un atome

d'oxygène, peuvent être obtenus par traitement des tétrahydrobenzoxazoles de formule générale (B. vi) par le chlorhydrate d'hydroxylamine pour donner les oximes de formule générale (B. v), eux-mêmes traités par de l'acide polyphosphorique à chaud (cf. Young Kook Koh et coll., J. Heterocyclic Chem. (2001), 38,89-92) pour fournir les composés de formule générale (B). Les composés de formule générale (B. vi) peuvent eux-mêmes être obtenus à partir des 1,3-dicétones cycliques de formule générale (B. viii) tout d'abord par conversion en diazodicétones de formule générale (B. vii) par réaction de diazotransfert, par exemple, par action de tosyl azide ou de 4-acétamidobenzènesulfonylazide en présence de triéthylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le chloroforme anhydres (V. V. Popic et coll., Synthesis (1991), 3,195-198) suivie d'une cycloaddition de ces diazodicétones de formule générale (B. vii) par des nitriles de formule générale  $R^4-CN$  en présence d'un catalyseur de type Rhodium (II) (Y. R. Lee, Heterocycles (1998), 48,875-883) (cf. schéma 4bis).  
EMI45.2

(B)

Schéma 4bis S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où Q représente hydroxyle, Q' un atome d'hydrogène et W un atome d'oxygène, les composés de formule générale (B)

<Desc/Cls Page number 46>

peuvent être obtenus par aromatisation des oxazolocyclohexanones de formule générale (B. vi). Une telle aromatisation peut être effectuée en deux étapes comme montré dans le Schéma 4ter, d'abord une halogénéation en position  $\alpha$  du carbonyle (qui conduit aux intermédiaires de formule générale (B. ix) dans laquelle Hal est un atome halogène), puis p-élimination de l'halogène par traitement avec une base. L'halogénéation peut être faite, par exemple, à l'aide de brome dans de l'acide acétique à température ambiante, de tribromure pyridinium dans de l'acide acétique à 50 °C, de bromure de cuivre(II) dans de l'acétate d'éthyle ou de l'acétonitrile au reflux, ou aussi de chlorure de phenylsélényle dans de l'acétate d'éthyle à température ambiante. L'élimination de l'halogénure résultant peut être effectuée par du diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ène (DBU) dans du tétrahydrofur à température ambiante ou par du carbonate de lithium dans du diméthylformamide. Des exemples de ces réactions sont fournis par M. Tany et coll., Chem. Pharm. Bull. (1996), 44,55-61 ; M. A. Ciufolini et coll., J. Am. Chem.

Soc. (1995), 117,12460-12469 ; et M. E. Jung et L. S. Starkey, Tetrahedron (1997), 53, 8815-8824.

EMI46.1

(B. vi) (B. ix) (B)

Schéma 4ter S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où R' représente un radical  $-CH_2-NR^2R^{22}$ , les composés de formule générale (B) peuvent être obtenus, schéma 5, à partir des composés de formule générale (B. iii) dans lesquels  $R^4$  représente le radical méthyle, que l'on soumet d'abord à une réaction de bromation radicalaire à l'aide de N-bromosuccinimide en présence d'un initiateur tel que le 2,2'-azobis (2-méthylpropionitrile) ou le dibenzoylperoxyde dans un solvant aprotique tel que le tétrachlorure de carbone ( $CCl_4$ ) à une température de préférence comprise entre la température ambiante (i. e. environ 25 °C) et 80 °C et sous irradiation par une lampe UV (Mylari et coll., J. Med. Chem. (1991), 34,108-122), suivie d'une substitution de l'intermédiaire de formule générale (B. iv) par des amines de formule  $HNR^2R^{22}$  avec  $R^2$  et  $R^{22}$  sont tels que définis ci-dessus.

&lt;Desc/Cims Page number 47&gt;

## EMI47.1

(B. iii) (B. iv) (B)

Schéma 5 Alternativement, les composés de formule générale (B) non commerciaux dans lesquels R<sub>4</sub> représente un radical-CH<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>'R<sub>z</sub>2 peuvent être obtenus selon la méthode représentée dans le schéma 4 plus haut, à partir des composés de formule générale (B. i) dans laquelle R<sub>4</sub> représente un radical-CH<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>'R<sub>22</sub>, ceux-ci étant eux-mêmes obtenus à partir des composés de formule générale (B. i) dans laquelle R<sub>4</sub> représente un radical-CH<sub>2</sub>-Br par substitution par des amines de formule HNR<sub>2</sub>'R<sub>22</sub> avec R<sub>2</sub>' et R<sub>22</sub> tels que définis ci-dessus. Les composés de formule générale (B. i) dans laquelle R<sub>4</sub> représente un radical-CH<sub>2</sub>-Br peuvent être obtenus, comme décrit ci-dessus, à partir des composés de formule générale (B. i) dans lesquels R<sub>4</sub> représente le radical méthyle, que l'on soumet à une réaction de bromation radicalaire.

S'ils ne sont pas commerciaux et dans le cas particulier où R<sub>4</sub> représente un radical-CH<sub>2</sub>-CO-NR<sub>2</sub>'R<sub>2</sub>, les composés de formule générale (B) peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (B) dans lesquels R<sub>4</sub> représente le radical-CH<sub>2</sub>-COOH, par les méthodes classiques de la synthèse peptidique (M. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, 145 (Springer-Verlag, 1984)), par exemple dans le tétrahydrofurane, le dichlorométhane ou le diméthylformamide en présence d'un réactif de couplage tel que le cyclohexylcarbodiimide (DCC), le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) (J. Med. Chem. (1992), 35 (23), 4464-4472) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium (PyBOP) (Coste et coll., Tetrahedron Lett. (1990), 31, 205).

Les composés de formule générale (B) dans lesquels R<sub>4</sub> représente -CH<sub>2</sub>-COOH peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (B) dans lesquels R<sub>4</sub> représente le radical-CH<sub>2</sub>-COOR'\$ dans lequel R'\$ représente un radical alkyle par hydrolyse de la fonction ester dans des conditions connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (B) dans lesquels W représente S, Q et Q' représentent chacun un radical méthoxy et L représente un atome halogène ou un atome d'hydrogène peuvent être obtenus, Schéma 6, par traitement des N- (2, 5-diméthoxyphényl) thioamides de formule générale (B. x) par une solution

&lt;Desc/Cims Page number 48&gt;

aqueuse de ferricyanure de potassium en milieu sodique à température ambiante (Lyon et coll., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1999), 437-442). Les composés de formule générale (B. x) peuvent eux-mêmes être obtenus en partant des 2,5-diméthoxyanilines acylées correspondantes de formule générale (B. xii), par exemple par action d'un chlorure d'acide de formule générale R<sub>4</sub>COCl ou d'un acide carboxylique de formule générale R'COOH activé selon des méthodes connues de l'homme du métier, pour donner les N- (2, 5-diméthoxyphényl) amides de formule générale (B. xi) eux-mêmes convertis en les thioamides de formule générale (B. x) par action de réactif de Lawesson dans du toluène au reflux.

## EMI48.1

OMe OMe OMe OMe

L--NH<sub>2</sub> L'''-m éactif de L m L N

RCOCl I --R<sub>4</sub> Law I R<sub>4</sub> 3 I R<sub>4</sub> - 1 1 R<sub>3</sub> R<sub>3</sub> R<sub>3</sub> R<sub>3</sub>

OMe OMe OMe OMe (B.xii) (B. xi) (B.x) (B)

Schéma 6 Dans les autres cas, les composés de formule générale (B) peuvent être obtenus, schéma6bis, à partir des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R<sub>3</sub> et W sont tels que définis ci-dessus et Q ou Q'représente le radical NO<sub>2</sub> par condensation avec l'orthoester de formule générale R<sub>4</sub>C(OR)<sub>3</sub> dans laquelle R est un radical alkyle, par exemple en présence d'une quantité catalytique d'un acide tel que, par exemple, l'acide paratoluènesulfonique, à une température comprise entre la température ambiante et 200 C et de préférence à environ 110 C (Jenkins et coll., J. Org. Chem.

(1961), 26,274) ou encore dans un solvant protique tel que l'éthanol à une température comprise entre la température ambiante (i. e. environ 25 C) et 80 C et de préférence à environ 60 C (Scott et coll., Synth. Commun. (1989), 19,2921). Un certain nombre d'orthoesters sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels. La préparation d'orthoesters en traitant des composés nitriles variés par du gaz chlorhydrique dans un alcool est connue de l'homme du métier.

EMI48.2

Q RO Q Ro\$R<sub>4</sub>

NH<sub>2</sub> RO --- y

WH ô Rs W solvant protique

Q'Q'(C) (B)

Schéma 6bis

<Desc/Cims Page number 49>

Les composés de formule générale (B) dans lesquels L, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et W sont tels que définis ci-dessus et Q ou Q'représente le radical NO, peuvent aussi être obtenus à partir des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et W sont tels que définis ci-dessus et l'un de Q et Q'représente le radical NO<sub>2</sub> tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène par condensation de ces derniers avec un chlorure d'acide de formule R<sub>4</sub>-COCl sous atmosphère inerte et dans un solvant polaire et légèrement basique tel que la N-méthyl-2-pyrrolidinone (Brembilla et coll., Synth. Commun (1990), 20,3379-3384) ou par condensation de ces derniers avec un acide carboxylique de formule générale R-COOH en présence d'acide polyphosphorique à haute température (Ying-Hung So et coll., Synth. Commun. (1998), 28,4123-4135) ou en présence d'acide borique dans un solvant tel que le xylène au reflux (M. Terashima, Synthesis (1982), 6, 484-485).

Les composés de formule générale (B) dans lesquels L, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et W sont tels que définis ci-dessus et Q ou Q'représente le radical NO<sub>2</sub> peuvent également être obtenus à partir des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et W sont tels que définis ci-dessus et l'un de Q et Q'représente le radical NO<sub>2</sub> tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène par condensation avec un aldéhyde de formule générale R''-CHO puis traitement de la base de Schiff obtenue par un agent oxydant tel que le [bis (acétoxy) iodo] benzène, le chlorure ferrique ou le diméthylsulfoxyde (Racane et coll., Monatsh. Chem. (1995), 126 (12), 1375-1381) ou par déshydratation par l'acide acétique glacial à une température comprise entre la température ambiante (i. e. environ 25 C) et 100 C (Katritzky et Fan, J. Heterocyclic Chem. (1988), 25,901-906).

Les composés de formule générale (B) dans lesquels L, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et W sont tels que définis ci-dessus et l'un de Q et Q' représente le radical NO<sub>2</sub> tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène peuvent encore être obtenus à partir des composés de formule générale (C) par condensation avec un nitrile de formule générale R<sub>4</sub>-CN dans un mélange de solvants du type méthanol/acide acétique glacial à une température comprise entre la température ambiante (i. e. environ 25 °C) et 100 °C (Nawwar et Shafik, Collect. Czech Chem. Commun. (1995), 60 (12), 2200-2208).

Préparation des intermédiaires de formule générale (C) Certains des composés de formule générale (C) dans lesquels L, R<sub>3</sub>, Q, Q' et W sont tels que définis ci-dessus sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels.

Certains composés de formule générale (C) dans lesquels l'un de Q et Q' représente le radical NO<sub>2</sub> tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (D)

EMI50.1

dans lesquels L, R<sub>3</sub>, Q et Q' sont tels que définis ci-dessus par réaction, dans le cas où W représente S, avec du sulfure de sodium hydraté à une température comprise entre la température ambiante (i. e. environ 25 °C) et 100 °C (Katritzky et Fan, J. Heterocyclic Chem. (1988), 25, 901-906).

Enfin, dans le cas particulier où W représente O, les composés de formule générale (C) sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels ou peuvent être synthétisés à partir de tels produits selon des méthodes courantes pour l'homme du métier.

Séparation de mélanges~ de régioisomères Dans certains cas, il peut arriver que les composés de formule générale (I) préparés selon les méthodes susmentionnées soient obtenus sous forme de mélanges de régioisomères.

Dans de telles situations, le mélange peut être séparé grâce à des techniques standard de chromatographie liquide sur colonne ou sur couche mince préparative (en utilisant un support tel que de la silice ou encore un gel comme un gel de polydextranes réticulés formant un réseau tridimensionnel comme un gel de type Sephadex<sup>®</sup> LH-20). L'homme du métier choisira l'éluant le mieux adapté à la séparation du mélange ; un tel éluant pourra être par exemple un mélange ternaire isopropanol/acétate d'éthyle/eau 1/1/1.

En ce qui concerne les températures auxquelles il est fait référence dans le présent texte, le terme environ X °C indique que la température en question correspond à un

<Desc/Cims Page number 51>

intervalle de plus ou moins 10 °C autour de la température de X °C, et de préférence à un intervalle de plus ou moins 5 °C autour de la température de X °C.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

**EXEMPLES** Méthode employée pour la mesure du temps de rétention (t.r.) et du pic moléculaire(MH+) Les composés sont caractérisés par leur temps de rétention (t. r. ), exprimé en minutes, déterminé par chromatographie liquide (CL), et leur pic moléculaire (MH+) déterminé par spectrométrie de masse (SM), un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source électrospray est utilisé avec une résolution de 0,8 da à 50% de vallée.

Pour les exemples 1 à 122 ci-après, les conditions d'élution correspondant aux résultats indiqués sont les suivantes : passage d'un mélange acétonitrile-eau-acide trifluoroacétique 50-950-0,2 (A) à un mélange acétonitrile-eau 950-50 (B) par un gradient linéaire sur une période de 8,5 minutes, puis élution avec le mélange B pur pendant 10,5 minutes.

**Exemple 1** :2-méthyl-5-{ [2-(4-morpholiny) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : 51,2g (0,39 mmol ; 3 équivalents) de 4- (2-aminoéthyl) morpholine sont ajoutés à 27 mg (0,129 mmol) de 5-méthoxy-2-méthyl-4,7-dioxobenzothiazole en solution dans 2 ml d'éthanol anhydre. Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 18 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : méthanol à 5% dans du dichlorométhane). Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge.

<Desc/Cims Page number 52>

RMN'H (DMSO d6,400 MHz, 8) : 7,45 (t, 1H, NH) ; 5,49 (s, 1H, CH) ; 3,58-3, 55 (m, 4H, 2 CH2) ; 3,26 (t, 2H, CH2) ; 2,75 (s, 3H, CH3) ; 2,54 (t, 2H, CH2) ; 2,42-2, 40 (m, 4H, 2 CH2).

SM-CL : MH+ = 308,25 ; t. r. = 6, 89 min.

**Exemple 2** : chlorhydrate de 5-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl- 1, 3-benzothiazole-4,7-dione : 2.1)5-t [2-(diméthylamino) éthylyamino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : Ce composé est obtenu de façon analogue à celle employée pour le composé de l'exemple 1.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 7,34 (t,1H, NH) ; 5,48 (s,1H, CH) ; 3,24-3, 20 (m, H, CH2) ; 2,77 (s, 3H, CH3) ; 2,47 (m, 2H, CH2) ; 2,18 (s, 6H, 2 CH3).

SM-CL : MH+ = 266,27 ; t. r. = 6,83 min.

2.2)chlorhydrate de 5-t [2-(diméthylamino) éthylyamino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione : 0,166 g de l'intermédiaire 2.1 sont dissous dans 1,88 ml (1,88 mmol ; 3 éq. ) d'une solution molaire d'acide chlorhydrique dans de l'éther et le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante. Le précipité résultant est recueilli par filtration, lavé avec de l'éther éthylique et séché sous pression réduite pour donner un solide rouge foncé. Point de fusion :138-140 C.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 10,00 (s, 1H, NH+) ; 7,78 (t, 1H, NH) ; 5,68 (s,1H, CH) ; 3,59-3, 55 (m, 2H, CH2) ; 3,32-3, 27 (m, 2H, CH2) ; 2,85-2, 80 (s, 6H, 2 CH3) ; 2,76 (s,



3H, CH<sub>3</sub>).

SM-CL :MH<sup>+</sup> = 266,12 ; t. r. = 6,92 min.

Les composés des exemples 3 à14 sont obtenus de façon analogue à celle employée pour l'exemple 1.

Exemple 3 :5-{ [6-(diméthylamino) hexyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL :MH<sup>+</sup> = 322, 33 ; t. r. = 7,36 min.

<Desc/Cls Page number 53>

Exemple 4 :5-{ [3-(diméthylamino)-2, 2-diméthylpropyl] amino}-2-méthyl- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>,400 MHz,5) : 8,62 (t,1H, NH) ; 5,45 (s,1H, CH) ; 3,07-3, 06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,29-2, 30 (m, 2H,CH<sub>2</sub>) ; 2,27 (s, 6H,2CH<sub>3</sub>) ; 0,93 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>).

LC-MS : MH<sup>+</sup> = 308,32 ; t. r. = 7, 16 min.

Exemple 5 : 2-méthyl-5- {[3-(4-méthyl-1-pipéaziny)propyl]amino}- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>,400 MHz,5) : 8,14 (t,1H, NH) ; 5,46 (s,1H, CH) ; 3,25-3, 26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,21-3, 19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,49-2, 48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,37-2, 32 (m, 6H,3CH<sub>2</sub>) ; 2,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ;1, 72 (t, 2H,CH<sub>2</sub>).

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 335,34 ; t. r. = 6,87 min.

Exemple 6 :5- [ (l-éthylhexyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH<sup>+</sup> = 307,32 ; t. r. = 11, 45 min.

\*Exemple 7 :5- [ (l-adamantylméthyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL : MH<sup>+</sup> = 343,31 ; t. r.= 11, 73 min.

Exemple 8 :2-méthyl-5-[(2-thiénylméthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH<sup>+</sup> = 291,16 ; t. r. = 9, 24 min.

Exemple 9 :5- [ (3-chlorobenzyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH<sup>+</sup> = 319,24 ; t. r. = 9, 95 min.

Exemple 10 :2-méthyl-5- [ (4-pyridinylméthyl) amino]-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL : MH<sup>+</sup> = 286,13 ; t. r. = 6, 97 min.

<Desc/Cls Page number 54>

Exemple 11 :2-méthyl-5- (propylamino)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH<sup>+</sup> =237, 16 ; t. r. = 8,74 min.

Exemple 12 : 5-[3-(1H-imidazol-1-yl) propyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL : MH<sup>+</sup> = 303,17 ; t. r. = 7,07 min.

Exemple 13 : 4-{2-[(2-méthyl-4, 7-dioxo-4, 7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)amino] éthyl} benzènesulfonamide : SM-CL : MH+ = 378, 10 ; t. r. = 8,31 min.

Exemple 14 : 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 354,19 ; t. r. = 7,53 min.

Exemple 15 : 5-anilino-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ou 6-anilino-2-éthyl- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione : 15.1) 2-éthyl-4-nitro-1, 3-benzoxazole : Un mélange de 2-amino-3-nitrophénol (1 éq. ), de triéthyl orthopropionate (2 éq. ) et d'acide p-toluènesulfonique (en quantité catalytique) est agité à 110 C jusqu'à disparition de l'aminophénol vérifiée par chromatographie sur couche mince (2 h).

Après refroidissement, le mélange réactionnel est repris au toluène et évaporé sous vide puis traité à l'isopropanol. Le précipité résultant est recueilli par filtration, lavé avec de l'isopropanol et de l'isopentane, puis séché sous pression réduite pour donner un solide brun-violet.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 8,15 (dd, 2H) ; 7,58 (t, 1H) ; 3,06 (q, 2H) ; 1,38 (t, 3H).

SM-CL : MH+ = 193,02 ; t. r. = 9,23 min.

15.2) 2-éthyl-1, 3-benzoxazol-4-amine : Le 2-éthyl-4-nitro-1, 3-benzoxazole est hydrogéné sous une pression de 8 bars en présence de charbon palladié à 10% (0,01 éq. ) en employant du méthanol comme solvant. Le catalyseur est séparé par filtration et le méthanol est éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther éthylique pour donner un solide violet-pâle qui est recueilli par filtration et séché. Point de fusion : 46 C.

<Desc/Cls Page number 55>

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 6,97 (t, 1H) ; 6,72 (d, 1H) ; 6,47, d, 1H) ; 5,45 (s, 2H) ; 2,87 (q, 2H) ; 1,32 (t, 3H).

SM-CL : MH+ = 162,99 ; t. r. = 8,72 min.

15.3) 2-éthyl-1,3-benzoxazole-4, 7-dione : Une solution de [bis (trifluoroacétoxy) iodo] benzène (2,2 éq. ) dans un mélange d'acétonitrile et d'eau (80/20) est ajouté au goutte-à-goutte à une solution de 2-éthyl-1,3-benzoxazol-4-amine (1 éq. ) dans un même mélange acétonitrile/eau maintenue à - 5 C. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique résultante est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée pour donner une pâte brune. Une purification par chromatographie à moyenne pression sur gel de silice donne, après reprise dans de l'éther diisopropylique, un solide cristallin jaune. Point de fusion : 99 C.

RMN'H (CDCl3, 400 MHz, 5) : 6,75 (dd, 2H) ; 2,99 (q, 2H) ; 1,45 (t, 3H).

SM-CL : MH+ = 177,83 ; t. r. = 8,29 min.

15.4) 5-anilino-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ou 6-anilino-2-éthyl- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Un mélange de 2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione (1 éq) et d'aniline (1,1 éq. ) dans de l'éthanol est maintenu sous agitation pendant 1 heure. Le milieu réactionnel tourne au violet foncé. Après concentration, le résidu est purifié par

chromatographie à moyenne pression sur silice pour donner une poudre violette. Point de fusion :200 C.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 9,38 (s, 1H) ; 7,44 (t, 2H) ; 7,36 (d, 2H) ; 7,22 (t,1H) ; 5,69 (s ;1H) ; 2,94 (q, 2H) ; 1,29 (t, 3H).

SM-CL : MH+ = 269,11 ; t. r. = 9,76 min.

Exemple 16 : 5-anilino-6-chloro-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ou 6-anilino- 5-chloro-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Une solution d'un mélange de 5-anilino-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione et 6-anilino-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione (1 éq. ) dans l'acide acétique est traitée par du N-chlorosuccinimide (1,1 éq. ) à température ambiante. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures avant d'être concentré, repris dans de l'éthanol et concentré de nouveau. Le résidu est purifié par chromatographie à moyenne pression sur silice pour donner une poudre violette. Point de fusion :159 C.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 9,39 (s, 1H) ; 7,30 (t, 2H) ; 7,11 (m, 3H) ; 2,96 (q, 2H) ; 1,30 (t, 3H).

SM-CL :MH+ = 303,01 ; t. r. = 10,28 min.

<Desc/Cims Page number 56>

Exemple 17 :2-éthyl-5- [ (4-fluorophényl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ou 2-éthyl-6- [ (4-fluorophényl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple15, la 4-fluoroaniline remplaçant l'aniline dans la quatrième et dernière étape. Point de fusion :232 C.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz, 5) : 9,38 (s, 1H) ; 7,37 (t, 2H) ; 7,26 (t, 2H) ; 5,57 (s, 1H) ; 2,93 (q, 2H) ; 1,30 (t, 3H).

SM-CL : MH+ =287, 09 ; t. r. = 9,88 min.

Les composés des exemples 18 à 31 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple1.

Exemple 18 : 5-[(2-méthoxyéthyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 253, 20 ; t. r. = 8,00 min.

Exemple 19 :2-méthyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 7,45 (m,1H, NH) ; 5,47 (s, 1H, CH) ; 3,28-3, 23 (m, 2H, CH2) ; 2,75 (s, 3H, CH3) ; 2,66-2, 63 (m, 2H, CH2) ; 2,48-2, 49 (m, 4H, 2CH2) ; 1,68-1, 67 (m, 4H,2CH2).

SM-CL : MH+ = 292,13 ; t. r. = 7,11 min.

Exemple 20 :2-méthyl-5-[(2-pipéridin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL :MH+ = 306, 24 ; t. r. = 7,22 min.

Exemple 21 : 5-[[2-(diisopropylamino)éthyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL : MH+ = 322,33 ; t.r. = 7, 37 min.

Exemple 22 : 5- [(1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione :  
SM-CL : MH+ = 354,28 ; t. r. = 7, 70 min.

<Desc/Cims Page number 57>

Exemple 23 : 5-{ [3-(diméthylamino) propyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL : MH+ = 280,15 ; t. r. = 7,01 min.

Exemple 24 : 2-méthyl-5-{ [2- (1-méthylpyrrolidin-2-yl) éthyl] amino}- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 306,30 ; t. r. = 7, 23 min.

Exemple 25 : 2-méthyl-5-{ [3-(2-méthylpipéridin-1-yl) propyl] amino}- 1, 3-benzothiazole- 4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 334,29 ; t. r. = 7,38 min.

Exemple 26 : 5-{[4-(diméthylamino) butyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL : MH+ = 294, 16 ; t. r. = 7, 11 min.

Exemple 27 : 5-{ [5-(diméthylamino) pentyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL : MH+ = 308,16 ; t. r. = 7,22 min.

Exemple 28 : 5-(2, 3-dihydro-1H-indén-1-ylamino)-2-méthyl-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL : MH+ = 311,26 ; t. r.= 10, 16 min.

Exemple 29 : 5-{benzyl[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-méthyl- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 7,37-7, 28 (m,5H, H arom. ) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 4,57 (s, 2H,CH2) ; 3,71-3, 68 (m, 2H,CH2) ; 2,75 (s, 3H, CH3) ; 2,39-2, 37 (m, 2H, CH2) ; 1,95 (s, 6H, 2 CH3).

SM-CL : MH+= 365, 10 ; t. r. = 7,70 min.

<Desc/Cims Page number 58>

Exemple 30 : méthyl {3-[(2-méthyl-4, 7-dioxo-4, 7-dihydro-1, 3-benzothiazol-5-yl) amino] propyl} carbamate de tert-butyle : RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 7,75 (m, 1H, NH) ; 5,45 (s,1H, CH) ; 3,22-3, 18(m, 2H,CH2) ; 3,15-3, 12 (m, 2H,CH2) ; 2,76 (m, 3H, CH3) ; 2,75 (s, 3H, CH3) ; 1,78-1, 75 (m, 2H,CH2) ; 1,35 (m, 9H, 3 CH3).

SM-CL : MH+ = 366,15 ; t. r. = 9,61 min.

Exemple 31 : 3-[(2-méthyl-4, 7-dioxo-4, 7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl) amino] propylcarbamate de tert-butyle : SM-CL : Mu+ = 352, 22 ; t. r. = 9,09 min.

Exemple 32 : chlorhydrate de 2-méthyl-5-{[3-(méthylamino) propyl] amino}- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : 25 mg (68,5 nmol) du composé de l'exemple 30 sont mis en suspension dans 10 ml de diéthyléther. 4 ml d'une solution molaire d'acide chlorhydrique dans de l'éther sont ajoutés puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures.

Le précipité résultant est recueilli par filtration, lavé avec de l'éther puis séché sous

pression réduite pour donner un solide brun-rouge.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 8,61 (m, 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) ; 7,84-7, 81 (m,1H,NH) ; 5,55 (s, 1H, CH) ; 3,29-3, 24 (m, 2H,CH<sub>2</sub>) ; 2,91-2, 88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,53-2, 52(m, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,89-1, 86 (m, 2H,CH<sub>2</sub>).

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 266,06 ; t. r. = 7,04 min.

Exemple 33 : 5- [ (3-aminopropyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : 20 mg (57 imot) du composé de l'exemple 30 sont mis en suspension dans 10 ml de diéthyléther. 840 Ftl d'une solution molaire d'acide chlorhydrique dans de l'éther sont ajoutés puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures.

Le précipité résultant est recueilli par filtration, lavé avec de l'éther puis séché sous pression réduite pour donner un solide brun-rouge.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,6) : 7,84-7, 78 (m, 3H, NH,NH<sub>2</sub>) ; 5,56 (s, 1H, CH) ; 3,28-3, 23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,86-2, 81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,85-1, 82(m, 2H, CH<sub>2</sub>).

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 280,15 ; t. r. = 7,01 min.

<Desc/Cims Page number 59>

Exemple 34 :6-chloro-5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : 58,6 mg (0,22 mmol) d'intermédiaire 2.1 sont mis en solution dans 5 ml d'acide acétique. 32,5 mg (0,24 mmol ; 1,1 éq. ) deN-chlorosuccinimide sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante. Après concentration, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) et le produit attendu est obtenu, après reprise dans de l'éther éthylique, sous forme d'une poudre violette.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 7,31 (m, 1H, NH) ; 3,79-3, 74 (m, 2H,CH<sub>2</sub>) ; 2,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,47-2, 44(m, 2H,CH<sub>2</sub>) ; 2,13 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>).

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 300,09 ; t. r. = 7, 17 min.

Exemple 35 :6-bromo-5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : 102 mg (0,38 mmol) d'intermédiaire 2.1 sont mis en solution dans 10 ml d'acide acétique. 77,3 mg (0,43 mmol ; 1,1 éq. ) deN-bromosuccinimide sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante. Après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) et le produit attendu est obtenu, après reprise dans de l'éther éthylique, sous forme d'une poudre violette.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 7,24 (m, 1H, NH) ; 3,78-3, 74(m, 2H,CH<sub>2</sub>) ; 2,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2,45-2, 42(m, 2H,CH<sub>2</sub>) ; 2,11 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>).

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 343,97 ; t. r. = 7,22 min.

Exemple 36 :6-(butylthio)-5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : A 33 mg (96umol) du composé de l'exemple 35 en solution

dans 4 ml d'éthanol anhydre sont ajoutés 20ul (0,115 mmol ; 1,2 éq. ) de diisopropyléthylamine et 16ul (0,154 mmol ; 1,6 éq. ) de butanethiol. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 24 heures à 60 C, puis après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5) et le produit attendu est obtenu, après reprise dans de l'éther éthylique, sous forme d'une poudre violette.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 7,56(m,1H, NH) ; 3,84-3,83 (m, 2H,CH2) ; 2,75 (s, 3H, CH3) ; 2,64-2,60 (t, 2H, CH2) ; 2,45-2,42 (m, 2H,CH2) ;

<Desc/Cims Page number 60>

2,20 (s, 6H, 2 CH3) ; 1,44-1,46 (m, 2H,CH2) ; 1,37-1,33 (m, 2H,CH2) ; 0,85-0,82 (t, 3H, CH3).

Exemple 37 :5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(morpholin-4-ylméthyl)- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : 37.1)2- (bromométhyl)-5-méthoxy-1, 3-benzothiazole : 2,58 g (14,5 mmol ; 1,3 éq. ) de N-bromosuccinimide et une pointe de spatule d'aza-bis-isobutyronitrile sont ajoutés à 2g (11,16 mmol) de 2-méthyl-5-méthoxy- 1,3-benzothiazole en solution dans 25 ml de tétrachlorure de carbone anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux sous irradiation pendant 6 heures, avec ajout d'une pointe de spatule d'aza-bis-isobutyronitrile toutes les 2 heures. Après retour à température ambiante, l'insoluble formé est filtré, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane 1/4). Le produit attendu est obtenu sous forme d'un solide blanc.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 7,98-7,96 (m,1H, H arom. ) ; 7,54-7,53 (m,1H, H arom. ) ; 7,13-7,10 (m,1H, H arom. ) ; 5,09 (s, 2H,CH2) ; 3,84 (s, 3H, CH3).

SM-CL : MH+ =258, 38 ; t. r. = 10,36 min.

37.2) 5-méthoxy-2- (morpholin-4-ylméthyl)-1, 3-benzothiazole : 678ul de diisopropyléthylamine (3,9 mmol ; 2 éq. ) sont ajoutés à 0,5 g de l'intermédiaire 37.1 en solution dans 20 ml de toluène anhydre. 187 ul (2,14 mmol ; 1,1 éq. ) de morpholine et une pointe de spatule d'iodure de sodium sont ajoutés à la solution précédente, puis le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 80 C pendant 3 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est lavé avec de l'eau (3 fois 20 ml), puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Une purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane 1/1) permet d'obtenir le produit attendu sous forme d'un solide beige.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,5) : 7,91-7,89 (m,1H, H arom. ) ; 7,47-7,46 (m,1H, H arom. ) ; 7,05-7,02 (m, 1H, H arom. ) ; 3,92 (s, 2H,CH2) ; 3,82 (s, 3H, CH3) ; 3,63-3,61 (m, 4H,2CH2) ; 2,56-2,53 (m, 4H,2CH2).

SM-CL :MH+ = 265, 10 ; t. r. = 7,55 min.

37.3)5-méthoxy-2- (morpholin-4-ylméthyl)-4-nitro-1, 3-benzothiazole : 84 mg (0,83 mmol ; 1,2 éq. ) de nitrate de potassium sont ajoutés par portions à une solution à 0 C de 0,2 g (0,76 mmol) d'intermédiaire 37.2 dans 0,7 ml d'acide sulfurique concentré. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est

<Desc/Cims Page number 61>

agité pendant 18 heures, neutralisé par addition d'une solution aqueuse de soude 10M puis extrait par 3 fois 50 ml de dichlorométhane. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée, puis purifiée par chromatographie sur colonne de silice ( luant : acétate d'éthyle/heptane 1/1). Le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 8,26-8, 24 (m,1H, H arom. ) ; 7,48-7, 46 (m,1H, H arom. ) ; 3,98-3, 96 (2s, 5H,CH3,CH2) ; 3,63-3, 61(m, 4H,2CH2) ; 2,59-2, 56 (m, 4H, 2CH2).

SM-CL : MH+ =310, 11 ; t. r. = 8,03 min.

37.4)5-méthoxy-2- (morpholin-4-ylméthyl)-1, 3-benzothiazol-4-amine : 0,93 g (4,11 mmol ; 5 éq. ) de chlorure d'étain sont ajoutés à une solution de 0,254 g (0,822 mmol) d'intermédiaire 37.3 dans 7 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 3 heures à 70 C. Après retour à température ambiante, le milieu est dilué par addition de 20 ml d'acétate d'éthyle, puis neutralisé par une solution saturée en NaHCO3 et enfin lavé par 3 fois 20 ml d'eau. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées pour fournir le produit attendu sous forme d'une poudre beige.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 7,12-7, 10 (m,1H, H arom. ) ; 7,02-7, 00(m,1H, H arom. ) ; 5,04 (s, 2H,NH2) ; 3,88 (s, 2H,CH2) ; 3,81 (s, 3H, CH3) ; 3,63-3, 60 (m, 4H, 2 CH2) ; 2,55-2, 52 (m, 4H,2CH2).

SM-CL : MH+ = 280,11 ; t. r. = 7,29 min.

37.5)5-méthoxy-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : Une solution de 84 mg (0,31 mmol ; 1,8 éq. ) de sel de Frémy, dissous dans 14 ml d'une solution tampon (0,3Ad) d'hydrogénophosphate de sodium, est ajoutée à 0,0483 mg (0,17 mmol) d'intermédiaire 37.4 en solution dans 10 ml d'acétone. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à température ambiante, puis extrait par 3 fois 30 ml de dichlorométhane, les phases organiques étant ensuite lavées avec 2 fois 20 ml d'eau. Les phases organiques sont ensuite regroupées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice ( luant : acétate d'éthyle/heptane 1/1) et le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune.

SM-CL : MH+ = 295,06 ; t. r. = 7,11 min.

<Desc/Cls Page number 62>

37.6)5-t [2-(diméthylamino)  thylamino-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 1, l'intermédiaire 37.5 remplaçant le 5-méthoxy-2-méthyl-4,7-dioxobenzothiazole.

SM-CL : MH+ = 351,38 ; t. r. = 3,07 min.

Exemple 38 :5-1 [2- (diméthylamino)  thyllaminol-2- [ (4-phénylpipérazin-1-yl) méthyl]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 37, la N-ph nylpip razine remplaçant la morpholine dans la deuxième étape.

SM-CL :MH+ = 426, 18 ; t. r. = 7,39 min.

Exemple 39 : 5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(pipéridin-1-ylméthyl)- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 37, la pipéridine remplaçant la morpholine dans la deuxième étape.

SM-CL : MH+ = 349,13 ; t. r. = 2, 82 min.

Les composés des exemples 40 à 52 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 15, les amines primaires ou secondaires adéquates remplaçant l'aniline dans la quatrième et dernière étape.

Exemple 40 : 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-éthyl-1,3-benzoxazole- 4,7-dione ou 6-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-éthyl-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione : Point de fusion : 123 C.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 7,39 (t,1H, NH) ; 5,30 (s,1H, CH) ; 3,30-3, 31 (m, 2H,CH2) ; 3,24-3, 20 (m, 2H,CH2) ; 2,95-2, 88 (q, 2H, CH2) ; 2,17 (s, 6H, 2 CH3) ; 1,30 (t, 3H, CH3).

SM-CL :MH+ = 264, 13 ; t. r. = 7,02 min.

<Desc/Cims Page number 63>

Exemple 41 : 2- [ (2-éthyl-4, 7-dioxo-4, 7-dihydro-1, 3-benzoxazol-5-yl) (méthyl)amino] éthylcarbamate de tert-butyle ou 2-[(2-éthyl-4, 7-dioxo- 4,7-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl) (méthyl) amino] éthylcarbamate de tert-butyle : Point de fusion : 135 C.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 7,82 (t, 1H, NH) ; 5,36 (s,1H, CH) ; 3,38-3, 36 (m, 2H, CH2) ; 3,30-3, 27 (m, 2H, CH2) ; 2,93-2, 88 (q, 2H, CH2) ; 2,79 (s, 3H, CH3) ; 1,37-1, 26 (m, 12H, 4 CH3).

SM-CL : MH+ = 350,14 ; t. r. = 9,72 min.

Exemple 42 : 2-[(2-éthyl-4, 7-dioxo-4, 7-dihydro-1, 3-benzoxazol-5-yl) amino] éthylcarbamate de tert-butyle ou 2-[(2-éthyl-4, 7-dioxo-4,7-dihydro- 1, 3-benzoxazol-6-yl) amino] éthylcarbamate de tert-butyle : Point de fusion : 173 C.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 7,73 (t,1H, NH) ; 6,97 (t,1H"NH) ; 5,36 (s, 1H, CH) ; 3,20-3, 17 (m, 2H, CH2) ; 3,15-3, 12 (m, 2H, CH2) ; 2,93-2, 88 (q, 2H, CH2) ; 1,36 (s, 9H, 3CH3) ; 1,28 (t, 3H, CH3).

SM-CL : MH+ = 336,23 ; t. r. = 9,24 min.

Exemple 43 : 5-{ [3-(diméthylamino) propyl] amino}-2-éthyl-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ou 6-{ [3-(diméthylamino) propyl] amino}-2-éthyl-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione : Point de fusion : 101 C.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 8,09 (t,1H, NH) ; 5,28 (s, 1H, CH) ; 3,21-3, 16 (m, 2H, CH2) ; 2,93-2, 88 (q, 2H, CH2) ; 2,28-2, 25 (m, 2H, CH2) ; 2,13 (s, 6H, 2 CH3) ; 1,71-1, 67 (m, 2H, CH2) ; 1,28 (t, 3H, CH3).



SM-CL : MH+ = 278,19 ; t. r. = 7,09 min.

Exemple 44 : 2-éthyl-5-{ [2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl) éthyl] amino}- 1,3-benzoxazole-4, 7-dione ou 2-éthyl-6-{ [2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl) éthyl] amino}- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Point de fusion : 121 C.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 8,11 (t,1H, NH) ; 5,24 (s, 1H, CH) ; 3,19-3, 17 (m, 2H, CH2) ; 2,95-2, 93 (m,1H, CH) ; 2,92-2, 87 (q, 2H, CH2) ;

<Desc/Clms Page number 64>

2,21 (s, 3H, CH3) ; 2,16-2, 05 (m, 2H, CH2) ; 1,88-1, 84(m, 2H, CH2) ; 1,63-1, 57(m, 4H, 2 CH2) ; 1,28 (t, 3H, CH3).

SM-CL : MH+ = 304,20 ; t. r. = 7,20 min.

Exemple 45 : 5-1 [4- (diméthylamino) butyllaminol-2-éthyl-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ou 6-{ [4-(diméthylamino) butyl] amino}-2-éthyl-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione : RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 8,06 (t, 1H, NH) ; 5,28 (s,1H, CH) ; 3,17-3, 12 (m, 2H, CH2) ; 2,93-2, 88 (q, 2H, CH2) ; 2,22-2, 19 (m, 2H, CH2) ; 2,11 (s, 6H,2CH3) ; 1,61-1, 56 (m, 2H, CH2) ; 1,46-1, 42 (m, 2H, CH2) ; 1,28 (t, 3H, CH3).

SM-CL : MH+ = 292,20 ; t. r. = 7, 10 min.

Exemple 46 : 2-éthyl-5- [(4-pyrrolidin-1-ylbutyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ou 2-éthyl-6- [ (4-pyrrolidin-1-ylbutyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione : Point de fusion : 102 C.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 7,95 (t,1H, NH) ; 5,28 (s, 1H, CH) ; 3, 17-3, 13 (m, 2H, CH2) ; 2,93-2, 87 (q, 2H, CH2) ; 2,41-2, 37 (m, 6H, 3CH2) ; 1,63-1, 58 (m, 2H, CH2) ; 1,49-1, 45 (m, 2H, CH2) ; 1,28 (t, 3H, CH3).

SM-CL : MH+ = 318,20 ; t. r. = 7,30 min.

Exemple 47 : 5-{ [5-(diméthylamino) pentyl] amino}-2-éthyl-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ou 6-{ [5-(diméthylamino) pentyl] amino}-2-éthyl-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione : RMN'H (DMSO d6,400 MHz,5) : 7,83 (t, 1H, NH) ; 5,27 (s,1H, CH) ; 3,17-3, 13 (m, 2H, CH2) ; 2,93-2, 87 (q, 2H, CH2) ; 2,18-2, 14 (m, 2H, CH2) ; 2,09 (s, 6H,2CH3) ; 1,58-1, 54(m, 2H, CH2) ; 1,41-1, 38 (m, 2H, CH2) ; 1,28 (t, 3H, CH3).

SM-CL : MH+ = 306,20 ; t. r. = 7,30 min.

Exemple 48 : mélange de 5-{[6-(diméthylamino) hexyl] amino}-2-éthyl- 1,3-benzoxazole-4, 7-dione et 6-{ [6-(diméthylamino) hexyl] amino}-2-éthyl- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 320,20 ; t. r. = 7,50 min.

<Desc/Clms Page number 65>

Exemple 49 : mélange de 2-éthyl-5- (4-méthylpipérazin-1-yl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione et 2-éthyl-6- (4-méthylpipérazin-1-yl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 276,10 ; t. r. = 7, 10 min.

Exemple 50 : mélange de 2-éthyl-5- [(1-éthylhexyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione et 2-éthyl-6- [(1-éthylhexyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : SM-CL : MH<sup>+</sup> = 305,20 ; t. r. = 11, 50 min.

Exemple 51 : mélange de 5-azocan-1-yl-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 6-azocan-1-yl-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione : SM-CL : MH<sup>+</sup> = 289,20 ; t. r. = 10,40 min.

Exemple 52 : mélange de 2-éthyl-5-morpholin-4-yl-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-éthyl-6-morpholin-4-yl-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : SM-CL : MH<sup>+</sup> = 263,10 ; t. r. = 8, 60 min.

Exemple 53 : 6-chloro-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-éthyl- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ou 5-chloro-6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-éthyl- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 34, le composé de l'exemple 40 remplaçant l'intermédiaire 2.1. Point de fusion : 110 C.

RMN 1H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, 8) : 7,35 (t, 1H, NH) ; 3,78-3, 74(m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,94-2, 89 (q, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,48-2, 45(m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,15 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>) ; 1, 28 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 298,10 ; t. r. = 7,20 min.

Exemple 54 : 6-bromo-5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-éthyl- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ou 5-bromo-6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-éthyl- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 35, le composé de l'exemple 40 remplaçant l'intermédiaire 2.1.

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, 8) : 7,27 (t, 1H, NH) ; 3,78-3, 74(m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,94-2, 89 (q, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,46-2, 43(m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,13 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>) ; 1, 26 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

<Desc/Cls Page number 66>

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 342, 00 ; t. r. = 7,30 min.

Exemple 55 : 5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-éthyl-6-méthyl- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : 55.1) 2-diazo-5-méthylcyclohexane-1, 3-dione : A une solution de 5 g (39,6 mmol) de 5-méthylcyclohexane-1, 3-dione dans 100 ml de dichlorométhane, on ajoute 12,25 ml (87,2 mmol ; 2,2 éq. ) de triéthylamine et 8,57 g (35,67 mmol ; 0,9 éq. ) de 4-acétamidobenzenesulfonylazide. Le mélange réactionnel est agité pendant 75 min à température ambiante, puis refroidi à 0 C et filtré sur un lit de silice. Après concentration sous pression réduite, la solution est lavée avec 3 fois 50 ml d'eau. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées. Le solide résultant est repris dans de l'éther éthylique puis filtré et séché sous pression réduite. Il est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 153,49 ; t. r. = 7,21 min.

55.2) 2-éthyl-6-méthyl-6, 7-dihydro-1, 3-benzoxazol-4 (5H)-one : A une solution de 4,9 g (32,2 mmol) d'intermédiaire 55.1 dans 50 ml de propionitrile, on ajoute 285 mg (0,644 mmol ; 0,02 éq. ) d'acétate de rhodium. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation sous atmosphère inerte d'argon à 60 C pendant 2 heures.

Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane 1/1). Le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune.

RMN'H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, 8) : 3,02-2, 97 (m, 1H, CH) ; 2,80-2, 74 (q, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,68-2, 61 (m, 1H, CH<sub>2</sub>) ; 2,44-2, 39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,34-2, 30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>) ; 1,23 (t, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 180,25 ; t. r. = 8,55 min.

55.3) oxime de (4E)-2-éthyl-6-méthyl-6,7-dihydro-1, 3-benzoxazol-4 (5H)-one : A une solution de 1,39 g (7,76 mmol) d'intermédiaire 55.2 dans 200 ml de méthanol, on ajoute 647 mg (9,31 mmol ; 1,2 éq. ) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 764 mg (9,31 mmol ; 1,2 éq. ) d'acétate d'ammonium. Le mélange réactionnel est agité pendant 90 min au reflux du méthanol, puis le solvant est évaporé, le résidu est repris dans 50 ml d'eau puis neutralisé à l'aide d'une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub>. Le produit attendu est extrait par 2 fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle puis lavé par 2 fois avec 30 ml d'eau.

Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées

<Desc/Cls Page number 67>

sous pression réduite. Le produit souhaité est obtenu sous forme d'un solide jaune foncé, utilisé sans autre purification dans l'étape suivante.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 195,09 ; t. r. = 8,73 min.

55.4) 2-éthyl-6-méthyl-1, 3-benzoxazol-4-amine : 1,45 g (7,46 mmol) d'intermédiaire 55.3 sont dissous dans 25 g d'acide polyphosphorique. Après 1 heure d'agitation à 140 C, la solution est hydrolysée par addition d'eau glacée, puis neutralisée par une solution aqueuse de soude à 50%. Le produit obtenu est extrait avec du dichlorométhane, et la phase organique est lavée par 3 fois avec 25 ml d'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite.

Le produit souhaité est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/éthanol 98/2).

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 177,21 ; t. r. = 9,12 min.

55.5) 2-éthyl-6-méthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 15.3 de l'exemple 15, l'intermédiaire 55.4 remplaçant l'intermédiaire 15.2.

RMN'H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, 8) : 6,72 (s, 1H, CH) ; 2,98-2, 93 (q, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1,30 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 192,06 ; t. r. = 8,93 min.

55.6) 5-[2-(diméthylamino)éthylamino]-2-éthyl-6-méthyl-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 15.4 de l'exemple 15, l'intermédiaire 55.5 remplaçant l'intermédiaire 15.3 et la N, N-diméthyléthylènediamine remplaçant l'aniline. Point de fusion : 135 C.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 6,63 (t,1H, NH) ; 3,62-3, 58(m, 2H,CH2) ;2, 92-2, 86 (q, 2H,CH2) ; 2,44-2, 41(m, 2H,CH2) ; 2,14 (s, 6H,2 CH3) ; 1,97 (s, 3H, CH3) ; 1,27 (t, 3H,CH3).

SM-CL : MH+ = 278,12 ; t. r. = 7,27 min.

Exemple 56 :2-cyclopropyl-5- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-l, 3-benzoxazole- 4,7-dione ou2-cyclopropyl-6-{12-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 55, la cyclohexane-1, 3-dione remplaçant la5-méthylcyclohexane-1, 3-dione dans la première

<Desc/Clms Page number 68>

étape et le cyclopropanecarbonitrile remplaçant le propionitrile dans la deuxième étape.

Point de fusion :155 C.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,5) : 7,35 (t,1H, NH) ; 5,27 (s,1H, CH) ; 3,30-3, 18 (m, 2H,CH2) ; 2,49-2, 46 (m, 2H,CH2) ; 2,28-2, 25 (m,1H, CH) ; 2,17 (s, 6H, 2 CH3) ; 1,18-1, 07 (m, 4H, 2 CH2).

SM-CL :MH+ = 276, 10 ; t. r. = 7, 10 min.

Exemple 57 : mélange de5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2-phényl- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et6-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-phényl- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 15, l'orthobenzoate de triméthyle remplaçant l'orthopropionate de triéthyle dans la première étape et laN, N-diméthyléthylènediamine remplaçant l'aniline dans la quatrième et dernière étape. Point de fusion :147 C.

RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) : 8,15-8, 08 (m, 2H, H arom. ) ; 7,70-7, 61 (m, 3H, H arom. ) ; 7,33 (t, 1H, NH) ; 5,38 (s,1H, CH) ; 3,26-3, 21 (m, 4H, 2 CH2) ; 2,19 (s, 6H, 2CH3).

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazoledione qui sont 5,38 et 5,39 ppm.

SM-CL : MH+ = 312,20 ; t. r. = 7,70 min.

Exemple58 : mélange de5-{[6-(diméthylamino) hexyl] amino}-2-phényl- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et6-{ [6-(diméthylamino) hexyl] amino}-2-phényl- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 15, l'orthobenzoate de triméthyle remplaçant l'orthopropionate de triéthyle dans la première étape et la 6- (diméthylamino) hexylamine remplaçant l'aniline dans la quatrième et dernière étape.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazoledione qui sont 5,34 et 5,35 ppm.

SM-CL :MH+ = 368,20 ; t. r.= 8, 10 min.

Exemple 59 :5-[(l-éthylhexyl) amino]-2-phényl-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ou6-[(l-éthylhexyl) amino]-2-phényl-l, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 15, l'orthobenzoate de triméthyle

remplaçant l'orthopropionate de triéthyle dans la

<Desc/Cls Page number 69>

première étape et la 2-éthylhexylamine remplaçant l'aniline dans la quatrième et dernière étape.

SM-CL : MH+ = 353,20 ; t. r. = 12,50 min.

Exemple 60 : mélange de 2-(2, 6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(2, 6-difluorophényl) -6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : 60.1) 2- (2, 6-difluorophényl)-4-nitro-1, 3-benzoxazole : A une solution de 5 g (32,4 mmol) de 2-amino-3-nitrophénol et de 5,12 g (32,4 mmol ; 1 éq. ) d'acide 2,6-difluorobenzoïque dans 50 ml de xylène, on ajoute 2 g (32,4 mmol ; 1 éq. ) d'acide borique. Le mélange est chauffé au reflux du xylène pendant 8 heures avec élimination de l'eau formée par un Dean-Stark. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par 100 ml d'acétate d'éthyle et neutralisé par une solution aqueuse de soude à 10%. La phase organique est lavée par 3 fois avec 50 ml d'eau puis avec une solution saturée en NaCl avant d'être séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le 2- (2, 6-difluorophényl) -4-nitro- 1,3-benzoxazole est utilisé sans autre purification dans l'étape suivante.

SM-CL : MH+ = 277,00 ; t. r. = 10,45 min.

60.2) 2-(2, 6-difluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4-amine : A une solution de 3,5 g (12,7 mmol) de 2- (2, 6-difluorophényl) -4-nitro- 1, 3-benzoxazole dans 60 ml d'acide chlorhydrique concentré, on ajoute 14,3 g (63,5 mmol ; 5 éq. ) de chlorure d'étain. Le mélange est agité pendant 2 heures à 60 C, puis, après retour à température ambiante et addition de 100 ml d'eau, est neutralisé par une solution aqueuse de soude à 50%. Le précipité formé est filtré sur lit de Célide et lavé avec de l'éthanol. La solution résultante est concentrée sous pression réduite, puis le produit souhaité est extrait par 3 fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées, lavées par 2 fois avec 30 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite.

La 2-(2, 6-difluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4-amine est utilisée sans autre purification dans l'étape suivante.

SM-CL : MH+ = 247,08 ; t. r. = 10,02 min.

<Desc/Cls Page number 70>

60.3) 2-(2, 6-difluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 15.3 de l'exemple 15, l'intermédiaire 60.2 remplaçant l'intermédiaire 15.2. Le produit attendu est obtenu sous forme de cristaux jaunes.

SM-CL : MH+ = 261, 93 ; t. r. = 9,62 min.

60.4) mélange de 2-(2, 6-difluorophényl)-5-(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(2, 6-difluorophényl)-6-(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit

pour l'étape 15.4 de l'exemple 15, l'intermédiaire 60.3 remplaçant l'intermédiaire 15.3 et la (2-aminoéthyl) pyrrolidine remplaçant l'aniline. Point de fusion : 150 C.

RMN'H (DMSO d6, 400 MHz, 6) : 7,78-7, 76 (m, 1H, H arom. ) ; 7,43-7, 37 (m, 2H, H arom. ) ; 5,41 (s, 1H, CH) ; 3,38-3, 36 (m, 2H, CH2) ; 3,28-3, 26 (m, 4H, 2 CH2) ; 2,68-2, 64 (m, 2H, CH2) ; 1,70-1, 67 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>).

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,40 et 5,42 ppm.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 373,99 ; t. r. = 7, 76 min.

Les composés des exemples 61 à 65 sont obtenus de, façon analogue à celle décrite pour l'exemple 60.

Exemple 61 : mélange de 2- [4- (diéthylamino) phényl]-5- [2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-[4-(diéthylamino)phényl]-6-[[2-(diméthylamino) éthyl]amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione : RMN'H (DMSO d6, 400 MHz, 8) : 7,91-7, 89 (d, 2H, H arom. ) ; 6,83-6, 81 (d, 2H, H arom. ) ; 5,29 (s, 1H, CH) ; 3,47-3, 42 (m, 4H, 2 CH2) ; 3,41-3, 38 (m, 2H, CH2) ; 3,25-3, 21 (m, 2H, CH2) ; 2,19 (s, 6H, 2 CH3) ; 1,12 (t, 6H, 2 CH3).

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,29 et 5,30 ppm.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 383,20 ; t. r. = 8,30 min.

<Desc/Cims Page number 71>

Exemple 62 : mélange de 2- [4- (diéthylamino) phényl]-5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2- [4- (diéthylamino) phényl]- 6- [(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1,3-benzoxazole-4, 7-dione : RMN'H (DMSO d6, 400 MHz, 8) : 7,91-7, 88 (d, 2H, H arom. ) ; 6,83-6, 81 (d, 2H, H arom. ) ; 5,29 (s, 1H, CH) ; 3,47-3, 42 (m, 4H, 2 CH2) ; 3,37-3, 35 (m, 2H, CH2) ; 3,26-3, 23 (m, 4H, 2 CH2) ; 2,66 (t, 2H, CH2) ; 1,70-1,68 (m, 4H, 2 CH2) ; 1,14 (t, 6H, 2 CH3).

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,28 et 5,29 ppm.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 409,10 ; t. r. = 8,40 min.

Exemple 63 : mélange de 2-(4-chlorophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2- (4-chlorophényl)-6- [2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Point de fusion : 169 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,39 et 5,41 ppm.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 346,20 ; t. r. = 8, 10 min.

Exemple 64 : mélange de 2- (4-chlorophényl)-5- [3-(diméthylamino) propyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(4-chlorophényl)-6- [3-(diméthylamino) propyl] amino]-1, 3-

benzoxazole- 4,7-dione : SM-CL : MH<sup>+</sup> =360, 10 ; t. r.= 8, 10 min.

Exemple 65 : mélange de 2- (4-chlorophényl)-5- { [4- (diméthylamino) butyl] amino}- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2- (4-chlorophényl)- 6-{ [4-(diméthylamino) butyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>,400 MHz, 8) : 8,13-8, 09 (m, 2H, H arom. ) ; 7,70-7, 67 (m, 2H, H arom. ) ; 5,36 (s, 1H, CH) ; 3,18-3, 15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,25-2, 21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 2,13 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>) ; 1,62-1, 58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,48-1, 44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,35 et 5,37 ppm.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 374,10 ; t. r. = 8,20 min.

<Desc/Cims Page number 72>

Exemple 66 : mélange de 2-(2-fluorophényl)-5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2- (2-fluorophényl)-6-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : 66.1) 2-diazocyclohexane-1, 3-dione : Un mélange de 4-acétamidobenzenesulfonylazide (25 g, 104 mmol) et de triéthylamine (36 ml, 250 mmol) dans du dichlorométhane maintenu à une température inférieure à 30 °C par refroidissement externe est traité au goutte-à-goutte par une solution de cyclohexane-1, 3-dione (13 g, 115 mmol) dans 200 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité pendant 75 min à température ambiante puis filtré sur Célite.

Après concentration à environ 300 ml, le filtrat est lavé à l'eau puis séché sur sulfate de sodium. Le solide jaune-brun (14 g ; 88%) obtenu par évaporation du solvant sous pression réduite est similaire à celui obtenu dans l'exemple 55.1, et est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

RMN<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>,8): 1, 93 (m, 2H) ; 2,50 (t, 4H).

RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 8) : 18, 20 ; 36,68 ; 190,96.

66.2) 2- (2-fluorophényl)-6, 7-dihydro-1, 3-benzoxazol-4 (5H)-one : Un mélange d'acétate de rhodium (32 mg, 72 µmol) et de 2-fluorobenzonitrile (2,31 ml ; 22 mmol) dans du perfluorobenzène (5 ml) est traité à 60 °C au goutte-à-goutte par une solution de diazocyclohexanedione (obtenue à l'étape 66.1 ; 1g ; 7,24 mmol) dans 5 ml de perfluorobenzène. Le milieu réactionnel est maintenu à 60 °C jusqu'à épuisement du dégagement d'azote (lh ; CCM sur SiO<sub>2</sub> : 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Après refroidissement à température ambiante et filtration, le solvant du filtrat est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie (sitz : AcOEt/heptane : 1/1) pour donner une poudre jaune clair.

RMN<sup>1</sup>H(CD<sub>3</sub>,8) : 2,31(m, 2H) ; 2,66(m, 2H, ) ; 3,09 (t, 2H) ; 7,19-7, 28(m,2H) ; 7,48-7, 50 (m,1H) ; 8,15-8, 19(m,1H).

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 232,08 ; t.r. = 9, 28 min.

66.3) 5-bromo-2- (2-fluorophényl)-6, 7-dihydro-1, 3-benzoxazol-4 (5H)-one : Une solution de l'intermédiaire 66.2 (470 mg, 2 mmol) dans l'acide acétique (5 ml) est traitée

avec du brome dans de l'acide acétique (0,2M ; 10 ml ; 2 mmol) pendant 4 jours à température ambiante (CCM sur SiO<sub>2</sub> : AcOEt/heptane : 1/1). Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau et extrait à l'aide de dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées, lavées avec une solution saturée de bicarbonate puis avec une solution de disulfite de sodium à 5%. Après séchage sur sulfate de sodium et

<Desc/Cls Page number 73>

élimination des volatiles sous pression réduite, on obtient une huile jaune qui est purifiée par chromatographie (SiO<sub>2</sub> : AcOEt/heptane : 1/1) pour donner une poudre blanche.

RMN<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>, 8) : 2,49 (m, 2H) ; 2,73 (m, 1H, ) ; 3,15 (m, 2H) ; 4,95 (t, 1H, ) ; 7,39-7,48 (m, 2H) ; 7,63-7,67 (m, 1H) ; 8,03-8,08 (t, 1H).

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 309, 93 ; t. r. = 10,08 min.

66.4) 2- (2-fluorophényl)-4-hydroxy-1, 3-benzoxazole : L'intermédiaire 66.3 (6,52 g ; 21 mmol) en solution dans du tétrahydrofurane (100 ml) est traité au goutte-à-goutte par du diazabicyclo [5.4. 0]undec-7-ène (4,7 ml ; 31 mmol).

Lorsque la réaction est complète (1, 5 h ; CCM sur SiO<sub>2</sub> : AcOEt/heptane : 1/1), le mélange réactionnel est étendu avec de l'acétate d'éthyle puis lavé successivement avec de l'acide chlorhydrique 1N et une solution saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques regroupées sont séchées et concentrées pour donner un résidu brun qui est purifié par chromatographie (SiO<sub>2</sub> : AcOEt/heptane : 1/1) pour donner une poudre beige.

RMN<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>, 5) : 6,80 (d, 1H) ; 7,19-7,26 (m, 2H) ; 7,41-7,49 (m, 2H) ; 7,65 (m, 1H) ; 8,18 (t, 1H) ; 10,43 (s, 1H).

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 230,07 ; t.r. = 10, 03 min.

66.5) 2- (2-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 15.3 de l'exemple 15, l'intermédiaire 66.4 remplaçant l'intermédiaire 15.2. On obtient une poudre jaune.

RMN<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>, 8) : 6,94 (large, 2H) ; 7,45-7,54 (m, 2H) ; 7,74 (m, 2H) ; 8,18 (t, 1H).

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 244,04 ; t. r. = 9,73 min. (61%) et MH<sup>3+</sup> = 246,06 ; t. r. = 8,70 min.

66.6) Mélange de 2-(2-fluorophényl)-5-t [2-(diméthylamino) éthyl]amino-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(2-fluorophényl)-6-t [2-(diméthylamino) éthyl]amino-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 15.4 de l'exemple 15, l'intermédiaire 66.5 remplaçant l'intermédiaire 15.3 et la N,N-diméthyléthylènediamine remplaçant l'aniline. On obtient une poudre rubis Point de fusion : 191 C.

RMN<sup>1</sup>H(DMSO-d<sub>6</sub>, 8) : 2,19 (s, 6H) ; 2,5 (m, 2H) ; 3,27 (m, 2H) ; 5,41 (s, 1H) ; 7,42-7,52 (m, 3H) ; 7,70 (m, 2H) ; 8,13 (m, 1H).

<Desc/Cls Page number 74>



Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,40 et 5,41 ppm.

SM-CL : MH+ = 330, 14 ; t. r. = 7,69 min.

Exemple 67 : mélange de 2-(2-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione et 2-(2-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 66, la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine remplaçant la N, N diméthyléthylènediamine. Point de fusion : 152 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,39 et 5,41 ppm.

SM-CL : MH+ = 356,1 ; t. r. = 7,8 min.

Exemple 68 : mélange de 2-(2-bromophényl)-5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(2-bromophényl)-6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione : 68.1) 2-(2-bromophényl)-6, 7-dihydro-1, 3-benzoxazol-4 (5H)-one : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 66.2, le 2-bromobenzonitrile remplaçant le 2-fluorobenzonitrile. On obtient un solide jaune.

SM-CL : MH+ = 292,0 ; t. r. = 9,8 min.

68.2) 5-bromo-2-(2-bromophényl)-6, 7-dihydro-1, 3-benzoxazol-4 (5H)-one : Un mélange de l'intermédiaire 68.1 (6,6 g, 22 mmol) et de CuBr<sub>2</sub> (10 g ; 45 mmol) dans de l'acétate d'éthyle (250 ml) additionné d'environ 1 ml d'acide acétique est porté au reflux durant 3,5 h (CCM sur Sitz : AcOEt/heptane : 1/1). Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite, le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié sur colonne (sitz : AcOEt/heptane : 1/1) pour donner une poudre jaune clair.

SM-CL : MH+ = 371,8 ; t. r. = 10,5 min.

68.3) 2-(2-bromophényl)-5-t [2-(diméthylamino) éthyl] amino-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione : Ce composé est obtenu à partir de l'intermédiaire 68.2 selon les modes opératoires décrits pour les étapes 66.4, 66.5 et 66.6. Point de fusion : 138 C.

<Desc/Cls Page number 75>

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,41 et 5,43 ppm.

SM-CL : MH+ = 390, 0 ; t. r. = 7, 9 min.

Exemple 69 : mélange de 2-(2-bromophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1,3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(2-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine remplaçant la N, N diméthyléthylènediamine. Point de fusion : 122 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,40 et 5,42 ppm.

SM-CL :MH+ = 416, 0 ; t. r. = 8,0 min.

Exemple 70 : mélange de 2-(2-bromophényl)-5-{[3-(diméthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(2-bromophényl)-6-{13-(diméthylamino) propyl amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, la N, N-diméthylpropylènediamine remplaçant la N, N-diméthyléthylènediamine. Point de fusion : 119 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,38 et 5,40 ppm.

SM-CL : MH+ = 404,0 ; t. r. = 8,0 min.

Exemple 71 : mélange de 2-(2-chlorophényl)-5-{[2-(diméthylamino) éthylamino]- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(2-chlorophényl)-6-{[2-(diméthylamino) éthyl amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 66, le 2-chlorobenzonitrile remplaçant le 2-fluorobenzonitrile. Point de fusion : 137 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,39 et 5,41 ppm.

SM-CL : MH+ = 346,1 ; t. r. = 7,8 min.

<Desc/Cls Page number 76>

Exemple 72 : mélange de 2-(2-chlorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione et 2-(2-chlorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 71, la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine remplaçant la N, N-diméthyléthylènediamine. Point de fusion : 85 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,40 et 5,41 ppm.

SM-CL : MH+ = 372,1 ; t. r. = 8,0 min.

Exemple 73 : mélange de 2-(3-bromophényl)-5-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(3-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 3-bromobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile. Point de fusion : 133 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,39 et 5,41 ppm.

SM-CL :MH+ = 390, 0 ; t. r. = 8,1 min.

Exemple 74 : mélange de 2-(4-bromophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione et 2-(4-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit

pour l'exemple 68, le 4-bromobenzonitrile étant employé au lieu du 2-bromobenzonitrile, et la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine remplaçant la N, N diméthyléthylènediamine. Point de fusion : 181 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,37 et 5,39 ppm.

SM-CL : MH+ = 415, 0 ; t. r. = 8, 3 min.

<Desc/Cims Page number 77>

Exemple 75 : mélange de 2-(4-bromophényl)-5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(4-bromophényl)-6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 74, la N, N-diméthyléthylènediamine remplaçant la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine. Point de fusion : 184 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,38 et 5,40 ppm.

SM-CL : MH+ = 390, 1 ; t. r. = 8, 2 min.

Exemple 76 : mélange de 2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : 76.1) 2-(4-fluorophényl)-6, 7-dihydro-1, 3-benzoxazol-4 (5H)-one : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 66.2, le 4-fluorobenzonitrile remplaçant le 2-fluorobenzonitrile. On obtient un solide jaune.

SM-CL : MH+ = 232, 1 ; t. r. = 9, 4 min.

76.2) 5-bromo-2-(4-fluorophényl)-6, 7-dihydro-1, 3-benzoxazol-4 (5H)-one : À une solution de l'intermédiaire 76.1 (600 mg ; 2,59 mmol) dans de l'acide acétique glacial (25 ml) porté à 50 C est ajouté en trois portions égales espacées par des intervalles de 2-3 min du tribromure de pyridinium (996 mg ; 3,11 mmol). Le mélange réactionnel est maintenu à 50 C durant 4 h (CCM sur SiO<sub>2</sub> : AcOEt/heptane : 1/1). Les volatiles sont évaporés sous pression réduite, puis le résidu est repris à l'eau et extrait avec du dichlorométhane. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur Célite, le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié sur colonne (SiO<sub>2</sub> : AcOEt/heptane : 1/1) pour donner une poudre jaune clair. Les phases organiques sont regroupées et lavées avec une solution de bicarbonate à 10% puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium et élimination des volatiles sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (SiO<sub>2</sub> : AcOEt/heptane : 1/1) pour donner une poudre beige.

SM-CL : MH+ = 312, 0 ; t. r. = 10, 3 min.

<Desc/Cims Page number 78>

76.3) Mélange de 2-(4-fluorophényl)-5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(4-fluorophényl)-6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-

benzoxazole-4,7-dione : Ce composé est obtenu à partir de l'intermédiaire 76.2 selon les modes opératoires décrits pour les étapes 66.4, 66.5 et 66.6. Point de fusion : 162 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,37 et 5,39 ppm.

SM-CL : MH+ = 356,1 ; t. r. = 8,0 min.

Exemple 77 : mélange de 5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (4-fluorophényl)- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione et 6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione. Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 76, la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine remplaçant la N, N diméthyléthylènediamine. Point de fusion : 170 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,38 et 5,39 ppm.

SM-CL : MH+ = 330,1 ; t. r. = 7, 8 min.

Exemple 78 : mélange de 5-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino]-2-(4-fluorophényl)- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 6- [ (1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino] -2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 76, la (1-benzylpyrrolidin-3-yl)-amine remplaçant la N, N diméthyléthylènediamine. Point de fusion : 180 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,37 et 5,39 ppm.

SM-CL : MH+ = 418,1 ; t. r. = 8,5 min.

<Desc/Clms Page number 79>

Exemple 79 : mélange de 5-{[3-(diméthylamino) propyl] amino}-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 6-{ [3-(diméthylamino) propyl] amino}-2-(4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 76, la N, N-diméthylpropylènediamine remplaçant la N, N-diméthyléthylènediamine. Point de fusion : 149 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,35 et 5,37 ppm.

SM-CL : MH+ = 344,2 ; t. r. = 7,9 min.

Exemple 80 : mélange de 2- (3, 5-difluorophényl)-5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2- (3, 5-difluorophényl)- 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 3,5-difluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile et la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine remplaçant la N, N diméthyléthylènediamine. Point de fusion : 158 C.

\*Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements

RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,41 et 5,43 ppm.

SM-CL : MH+ = 374, 0 ; t. r. = 8,0 min.

Exemple 81 : mélange de 2- (3, 5-difluorophényl)-5- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(3, 5-difluorophényl)-6- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 3, 5-difluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile. Point de fusion : 175 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,33 et 5,41 ppm.

SM-CL : MH+ = 348,0 ; t. r. = 7,9 min.

<Desc/Cls Page number 80>

Exemple 82 : mélange de 2- (2, 5-difluorophényl)-5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione et 2- (2, 5-difluorophényl)- 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2,5-difluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile et la N-(2-aminoéthyl)- pyrrolidine remplaçant la N, N-diméthyléthylènediamine.

Point de fusion : 163 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,40 et 5,42 ppm.

SM-CL : MH+ = 374,0 ; t. r. = 7,9 min.

Exemple 83 : mélange de 2- (2, 5-difluorophényl)- 5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(2, 5-difluorophényl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2,5-difluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,41 et 5,43 ppm.

SM-CL : MH+ = 348,0 ; t. r. = 7,7 min.

Exemple 84 : mélange de 2- (2, 3-difluorophényl)-5- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(2, 3-difluorophényl)-6- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2,3-difluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile. Point de fusion : 167 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,41 et 5,43 ppm.

SM-CL : MH+ = 348, 1 ; t. r. = 7,8 min.

<Desc/Cls Page number 81>

Exemple 85 : mélange de 2-(2, 3-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(2, 3-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2,3-difluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile et la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine remplaçant la N, N-diméthyléthylènediamine. Point de fusion : 150 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,40 et 5,42 ppm.

SM-CL : MH+ = 374,1 ; t. r. = 7,9 min.

Exemple 86 : mélange de 2-(2, 3-difluorophényl)-5-{ [3-(diméthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(2, 3-difluorophényl)-6-{ [3-(diméthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2,3-difluorobenzonitrile étant employé au lieu du 2-bromobenzonitrile, et la N, N-diméthylpropylènediamine remplaçant la N, N-diméthyléthylènediamine. Point de fusion : 169 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,38 et 5,41 ppm.

SM-CL : MH+ = 362,1 ; t. r. = 7, 8 min.

Exemple 87 : mélange de 5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole-4, 7-dione et 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(3, 4, 5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 3,4,5-trifluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile, et la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine remplaçant la N, N diméthyléthylènediamine.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,39 et 5,41 ppm.

SM-CL : MH+ = 392,0 ; t. r. = 8,2 min.

<Desc/Cls Page number 82>

Exemple 88 : mélange de 5-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(3, 4, 5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 6-1 [2-(diméthylamino) éthyl] amino)-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 3,4,5-trifluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,40 et 5,42 ppm.

SM-CL : MH+ = 366,1 ; t. r. = 8,1 min.

Exemple 89 : mélange de 5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 3,4,5-

tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2,3, 4,5-tétrafluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile et la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine remplaçant laN, N-diméthyléthylènediamine.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,42 et 5,44 ppm.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 410,0 ; t. r. = 8,2 min.

Exemple 90 : mélange de 5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-(2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-(2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2,3, 4,5-tétrafluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile. Point de fusion : 160 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,42 et 5,45 ppm.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 384, 0 ; t. r. = 8,1 min.

<Desc/Cims Page number 83>

Exemple 91 : mélange de 5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2-fluoro-6-(trifluorométhyl)-benzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,44 et 5,46 ppm.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 398, 0 ; t. r. = 8,0 min.

Exemple 92 : mélange de 2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-5-l (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2-fluoro-6-(trifluorométhyl)-benzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile et la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine remplaçant laN, N diméthyléthylènediamine. Point de fusion : 166 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,43 et 5,45 ppm.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 424,1 ; t. r. = 8, 1 min.

Exemple 93 : mélange de 5-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 6-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2-fluoro-6-(trifluorométhyl)-benzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile et laN, N-

diméthylpropylènediamine remplaçant laN, N diméthyléthylènediamine. Point de fusion :128 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,42 et 5,43 ppm.

SM-CL :MH+ = 412,0 ; t. r. = 8,0 min.

<Desc/Cims Page number 84>

Exemple 94 : mélange de 2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-5-112- (diméthylamino) éthyllaminol-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2- [2-chloro- 5-(trifluorométhyl)phényl]-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzoxazole- 4,7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le2-chloro-5- (trifluorométhyl)-benzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile. Point de fusion :182 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,43 et 5,46 ppm.

SM-CL : MH+ = 414,0 ; t. r. = 8, 3 min.

Exemple 95 : mélange de2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-5-[(2-pyrrolidin- 1-yléthyl) amino-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le2-chloro-5- (trifluorométhyl)-benzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile et la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine remplaçant laN, N diméthyléthylènediamine. Point de fusion :152 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,43 et 5,45 ppm.

SM-CL : MH+ = 440,0 ; t. r. = 8,5 min.

Exemple 96 : mélange de 2- [2-chloro-5- (trifluorométhyl) phényl]- 5- { [3-(diméthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-[2-chloro- 5-(trifluorométhyl) phényl]-6- { [3-(diméthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le2-chloro-5-(trifluorométhyl)-benzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile et laN, N-diméthylpropylènediamine remplaçant laN, N diméthyléthylènediamine. Point de fusion :121 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,41 et 5,43 ppm.

SM-CL : MH+ = 428,0 ; t. r. = 8,4 min.

<Desc/Cims Page number 85>

Exemple 97 : mélange de2-[2-chloro-6-fluorophényl]-5- { [3-(diméthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et2- [2-chloro-6-fluorophényl]-6- { [3-(diméthylamino)



propyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2-chloro-6-fluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,43 et 5,45 ppm.

SM-CL : MH+ = 364,1 ; t. r. = 7,8 min.

Exemple 98 : mélange de 2-[2-chloro-6-fluorophényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-[2-chloro-6-fluorophényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2-chloro-6-fluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile et la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine remplaçant la N, N diméthyléthylènediamine. Point de fusion : 124 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,42 et 5,44 ppm.

SM-CL : MH+ = 390,1 ; t. r. = 7,9 min.

Exemple 99 : mélange de 2-[3, 4-diméthoxyphényl]-5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-[3, 4-diméthoxyphényl]-6-1 [2-(diméthylamino) éthylamino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : 99.1) 2-(3,4-diméthoxyphényl)-6,7-dihydro-1,3-benzoxazol-4(5H)-one : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 66.2, le 3,4-diméthoxybenzonitrile remplaçant le 2-fluorobenzonitrile. On obtient un solide jaune.

SM-CL : MH+ = 274, 0 ; t. r. = 8,9 min.

99.2) 5-iodo-2-(3, 4-diméthoxyphényl)-6, 7-dihydro-1, 3-benzoxazol-4(5H)-one : A une solution de l'intermédiaire 99.1 (500 mg, 1,83 mmol) dans l'acide acétique (30 ml) est traitée pendant 96 h à température ambiante par du poly [styrène-co- (4-vinylpyridinium dichloriodate(1-))] (2,6 g ; 8,25 mEq ; préparé selon B Sket et coll., Bull. Chem. Soc. Jpn (1989), 62,3406-3408) (contrôle CCM sur SiO<sub>2</sub> : 2%

<Desc/Cims Page number 86>

MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Le polymère est retiré par filtration et les volatiles sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne (SiO<sub>2</sub> : 1 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) pour donner une huile jaune.

SM-CL : MH+ = 399,9 ; t. r. = 9, 8 min.

99.3) Mélange de 2-(3, 4-diméthoxyphényl)-5-t [2-(diméthylamino) éthylamino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(3, 4-diméthoxyphényl)-6-2-(diméthylamino) éthyl] amino)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Ce composé est obtenu à partir de l'intermédiaire 99.2 selon les modes opératoires décrits pour les étapes 66.4, 66.5 et 66.6. Point de fusion : 181 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,35 et 5,36 ppm.

SM-CL : MH+ = 372,1 ; t. r. = 7,6 min.

Exemple 100 : mélange de 2- [2-bromo-3-pyridyl]-5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2- [2-bromo-3-pyridyl]-6-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2-bromonicotinonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile. Point de fusion : 133 C.

Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,43 et 5,45 ppm.

SM-CL : MH+ = 391, 0 ; t. r. = 7, 4 min.

Exemple 101 : mélange de 2-cyclohexyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzothiazole-4,7-dione et 2-cyclohexyl-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzothiazole-4,7-dione : 101.1) N-(2,5-diméthoxyphényl)cyclohexanecarboxamide : A une solution de 1,05 g (6,89 mmol) de 2,5-diméthoxyaniline dans 10 ml d'un mélange toluène/méthanol (1/1) est ajouté 1 ml (7,62 mmol, 1,1 éq. ) de chlorure d'acidocyclohexanoïque. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 70 C pendant 1,5 heure, et, après retour à température ambiante, est versé sur 50 ml d'eau. Le produit attendu est extrait par 2 fois avec 50 ml de toluène, puis lavé 2 fois avec 50 ml d'eau.

Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et le solvant évaporé sous pression réduite. 1,46 g (rendement = 67%) de N-(2, 5-diméthoxyphényl) cyclohexanecarboxamide sont obtenus et utilisés sans autre purification dans l'étape suivante.

<Desc/Cls Page number 87>

RMN'H (DMSO d6, 400 MHz, 8) : 8,84 (s, 1H, NH) ; 7,72-7, 71 (m, 1H, H arom. ) ; 6,93-6, 91 (d, 1H, H arom. ) ; 6,60-6, 57 (m, 1H, H arom. ) ; 3,76 (s, 3H, CH3) ; 3,66 (s, 3H, CH3) ; 1,78-1, 70 (m, 6H, CH2, CH) ; 1,38-1, 24 (m, 5H, CH2).

SM-CL : MH+ = 264,14 ; t. r. = 10, 76 min.

101.2) N-(2, 5-diméthoxyphényl) cyclohexanecarbothioamide : 1,46 g (5,54 mmol) de N-(2, 5-diméthoxyphényl) cyclohexanecarboxamide est mis en solution dans 40 ml de toluène anhydre. La solution est portée à 100 C, et 3,34 g (8,26 mmol ; 1,5 éq. ) de réactif de Lawesson sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite maintenu sous agitation à 100 C pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, la solution est versée sur 50 ml d'eau glacée et extraite à l'aide de toluène.

Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et le solvant évaporé. Le N-(2, 5-diméthoxyphényl) cyclohexanecarbothioamide est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/heptane : 1/1 puis 3/2).

1,26 g (rendement = 81 %) de produit sont obtenus sous forme d'huile jaune.

RMN'H (DMSO d6, 400 MHz, 8) : 10,76 (s, 1H, NH) ; 7,28-7, 27 (m, 1H, H arom. ) ; 7,02-6, 99 (d, 1H, H arom. ) ; 6,82-6, 80 (m, 1H, H arom. ) ; 3,73 (s, 3H, CH3) ; 3,68 (s, 3H, CH3) ; 1,77-1, 75 (m, 4H, CH2) ; 1,67-1, 58 (m, 3H, CH2, CH) ; 1,31-1, 15 (m, 4H, 2CH2).

SM-CL : MH+ = 280,12 ; t. r. = 11,38 min.

101.3) 2-cyclohexyl-4, 7-diméthoxy-1, 3-benzothiazole : 1,26 g (4,50 mmol) de N-(2, 5-diméthoxyphényl) cyclohexanecarbothioamide sont dissous dans 100 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 1,5 M (100 ml) et le milieu réactionnel est refroidi à 0 °C avant d'ajouter 25 ml d'une solution aqueuse fraîchement préparée de ferricyanure de potassium à 20 % (5,05 g de K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] ; 3,4 éq.). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 24 heures, puis 1,1 g (rendement = 88 %) du dérivé de benzothiazole attendu est obtenu par filtration, lavage à l'eau froide et séchage sous pression réduite en présence de P205.

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, 8) : 6,95-6,85 (dd, 2H, H arom.) ; 3,88 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>) ; 3,10-3,04 (m, 1H, CH) ; 2,10-2,07 (2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,81-1,77 (2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,70-1,67 (m, 1H, CH) ; 1,57-1,51 (2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,42-1,39 (2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,26-1,28 (m, 1H, CH).

SM-CL : MH+ = 278,09 ; t. r. = 11,91 min.

<Desc/Cls Page number 88>

101.4) 2-cyclohexyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : 1 g (3,61 mmol) de 2-cyclohexyl-4,7-diméthoxy-1, 3-benzothiazole est mis en suspension dans un mélange acétonitrile/eau (3/1) à 0 °C puis 4,36 g (7,96 mmol ; 2,2 éq.) de nitrate de cérium (IV) et d'ammonium sont ajoutés à la suspension. Le mélange réactionnel est maintenu 1,5 heure sous agitation à température ambiante, puis 0,78 g (rendement = 88 %) de 2-cyclohexyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione est obtenu après filtration, lavage à l'eau froide et séchage sous pression réduite.

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, 6) : 6,90 (s, 2H) ; 3,15-3,10 (m, 1H, CH) ; 2,10-2,07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,81-1,77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,65-1,70 (m, 1H, CH) ; 1,55-1,39 (m, 5H, CH, CH<sub>2</sub>).

SM-CL : MH+ = 248,12 ; t. r. = 10,82 min.

101.5) N-(2, 5-diméthoxyphényl) cyclohexanecarboxamide : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'étape 15.4 de l'exemple 15, l'intermédiaire 101.4 remplaçant l'intermédiaire 15.3 et la N, N-diméthyléthylène diamine remplaçant l'aniline. Un mélange de 80 % et 9 % de 2-cyclohexyl-5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione et de 2-cyclohexyl-6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione est obtenu.

RMN<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz, 8) : 7,20 (t, 1H, NH) ; 5,49 et 5,43 (2s, H) ; 3,24-3,21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 3,09-3,12 (m, 3H, CH, CH<sub>2</sub>) ; 2,19 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>) ; 2,09-2,06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1,80-1,77 (m, 3H, CH, CH<sub>2</sub>) ; 1,53-1,49 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ; 1,41-1,38 (m, 1H, CH).

SM-CL : MH+ = 334,17 ; t. r. = 7,99 et 8,06 min.

Les composés des exemples 102 à 113 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 101.

Exemple 102 : mélange de 2-cyclohexyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione et 2-cyclohexyl-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 360,16 ; t. r. = 8,14 et 8,19 min.

&lt;Desc/Cls Page number 89&gt;

Exemple 103 : mélange de 5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-thién-2-yl- 1, 3-benzothiazole-4,7-dione et 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-thién-2-yl- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 360,01 ; t. r. = 7,78 et 7,86 min.

Exemple 104 : mélange de 2- (2, 5-dichlorothiën-3-yl)-5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione et 2-(2, 5-dichlorothiën-3-yl)-6-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL :MH+ = 401, 86 ; t. r. = 8,44 et 8,59 min.

Exemple 105 : mélange de 2-(2,5-dichlorothiën-3-yl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione et 2- (2, 5-dichlorothiën-3-yl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 427,87 ; t. r. = 8,63 et 8,80 min.

Exemple 106 : mélange de 2-(2-furyl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]- 1, 3-benzothiazole-4,7-dione et 2-(2-furyl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1,3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 344,04 ; t. r. = 7,57 et 7,64 min.

Exemple 107 : mélange de 5-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}- 2- (2-méthoxyphényl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione et 6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (2-méthoxyphényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL :MH+ = 358,18 ; t. r. = 7,88 et 7,97 min.

Exemple 108 : mélange de 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-fluorophényl)- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione et 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2- (2-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 346,14 ; t. r. = 7,85 et 7,94 min.

&lt;Desc/Cls Page number 90&gt;

Exemple 109 : mélange de 2-(2-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzothiazole-4,7-dione et 2-(2-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin- 1-yléthyl)amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL :MH+ = 372, 14 ; t. r. = 7,97 et 8,06 min.

Exemple 110 : mélange de 2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] - 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione et 2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin- 1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : Mu+ = 372, 05 ; t. r. = 7,98 et 8,07 min.

Exemple 111 : mélange de 5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (4-fluorophényl)- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione et 6-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 346,05 ; t. r. = 7,87 et 7,95 min.

Exemple 112 : mélange de 2-(2,6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin- 1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione et 2- (2, 6-difluorophényl)- 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 390, 04 ; t. r. = 7, 89 et 7,95 min.

Exemple 113 : mélange de 2-(2,6-difluorophényl)-5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione et 2-(2,6-difluorophényl)-6-[(2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL : MH+ = 364,05 ; t. r. = 7,78 et 7,83 min.

**Exemple 114 : 5- [ [2-(diméthylamino) éthyl] (éthyl) amino]-2-méthyl- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione** : Ce composé est obtenu de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 1, la N, N, N'-triméthyléthylènediamine remplaçant la 4- (2-aminoéthyl) morpholine.

**RMN'H (DMSO d6,400 MHz,8) :** 5,53 (s, 1H, CH) ; 3,73-3, 70 (t, 2H, CH2) ; 2,93 (s, 3H, CH3) ; 2,74 (s, 3H, CH3) ; 2,32-2, 30 (t, 2H, CH,) ; 1,92 (s, 6H, 2CH3).

**SM-CL :** MH+ = 280,11 ; t. r. = 7,03 min.

<Desc/Clms Page number 91>

**Exemple 115 :5-[[2-(diméthylamino) éthyl] (méthyl) amino]-2-méthyl- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione** : Ce composé est obtenu de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 1, la N, N-diméthyl-N'-éthylènediamine remplaçant la 4- (2-aminoéthyl) morpholine.

**SM-CL :** MH+ = 294,07 ; t. r. = 7,20 min.

**Exemple 116 : mélange de 2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]- 5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-[2, 6-dichloro- 5-fluoro-3-pyridyl]-6-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione** : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2, 6-dichloro-5-fluoronicotinonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile.

**SM-CL :** MH+ = 399,1 ; t. r. = 8,1 min.

**Exemple 117 : mélange de 2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-5-[(2-pyrrolidin- 1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione** : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2,6-dichloro-5-fluoronicotinonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile et la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine remplaçant la N, N diméthyléthylènediamine.

**SM-CL :** MH+ = 399,1 ; t. r. = 8,1 min.

**Exemple 118 : mélange de 2- (2, 4-difluorophényl)- 5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(2, 4-difluorophényl)-6-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione** : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2,4-difluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile.

**SM-CL :** MH+ = 348,1 ; t. r. = 7,8 min.

<Desc/Clms Page number 92>

**Exemple 119 : mélange de 5-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2- (2, 3, 4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 6-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(2, 3,4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione** : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2,3, 4-trifluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile. Point de fusion :156 C.

SM-CL : MH+ = 366,1 ; t. r. = 8,0 min.

Exemple 120 : mélange de 5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2- (2, 3, 4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 6-[(2-pyrrolidin- 1-yléthyl)amino]-2- (2, 3, 4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 2,3, 4-trifluorobenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile et la N-(2-aminoéthyl)- pyrrolidine remplaçant la NN-diméthyléthylènediamine.

SM-CL : MH+ = 392,1 ; t. r. = 8,1 min. | Exemple 121 : mélange de 2- (3-fluoro-4-méthylphényl)-5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(3-fluoro-4-méthylphényl)-6-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 3-fluoro-4-méthylbenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile. Point de fusion : 179 C.

SM-CL : MH+ = 344, 1 ; t. r. = 8,1 min.

Exemple 122 : mélange de 2-(3-fluoro-4-méthylphényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et 2- (3-fluoro-4-méthylphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 68, le 3-fluoro-4-méthylbenzonitrile remplaçant le 2-bromobenzonitrile et la N-(2-aminoéthyl)-pyrrolidine remplaçant la N, N-diméthyléthylènediamine.

SM-CL : MH+ = 370,1 ; t. r. = 8,2 min.

Les composés des exemples 123 à 127 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 101.

<Desc/Cls Page number 93>

Exemple 123 : mélange de 2- (4-chlorophényl)-5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione et 2- (4-chlorophényl)-6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL : MH+ = 362,07 ; t. r. = 8,11 et 8,20 min.

Exemple 124 : mélange de 2-(4-chlorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzothiazole-4,7-dione et 2- (4-chlorophényl)-6- [ (2-pyrrolidin- 1-yléthyl)amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 388,04 ; t. r. = 8,23 et 8,34 min.

Exemple 125 : mélange de 5-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2- (2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione et 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2- (2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)- 1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 400,01 ; t. r. = 8, 23 et 8,32 min.

Exemple 126 : mélange de 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2- (3, 4, 5-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione et 6-1 [2- (diméthylamino) éthylamino)-2- (3, 4, 5-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione : SM-CL : Mu+ = 382, 03 ; t. r. = 8, 10 et 8,19 min.

Exemple 127 : mélange de 5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2- (2, 4, 6-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione et 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2- (2, 4, 6-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione : SM-CL : MH+ = 408, 02 ; t. r. = 7, 97 et 8,05 min.

Les composés des exemples 128 à 131 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 66.

<Desc/Cls Page number 94>

Exemple 128 : mélange de 2-(1, 3-benzodioxol-5-yl)-5-([2- (diméthylamino)éthyl] amino)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et de 2-(1, 3-benzodioxol-5-yl)-6-([2-(diméthylamino) éthyl] amino)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,35 et 5,37 ppm.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 356, 07 ; t. r. = 7,72 min.

Exemple 129 : mélange de 5-([2- (diméthylamino) éthyl] amino)-2- (4-éthylphényl)- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione et de 6-([2- (diméthylamino) éthyl] amino)-2- (4- éthylphényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,36 et 5,38 ppm.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 340, 18 ; t. r. = 8,24 min.

Exemple 130 : mélange de 2-(4-éthylphényl)-5-([2-pyrrolidin-1-yléthyl] amino)- 1,3-benzoxazole-4, 7-dione et 2-(4-éthylphényl)-6-([2-pyrrolidin-1-yléthyl] amino)- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,35 et 5,36 ppm.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 366,15 ; t. r. = 8,34 min.

Exemple 131 : mélange de 5-([2-(diméthylamino) éthyl] amino)-2-(2-fluoro-6-méthoxyphényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione et 6-([2-(diméthylamino) éthyl] amino)-2-(2-fluoro-6-méthoxyphényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione : Les deux composants du mélange peuvent être caractérisés par les déplacements RMN (400 MHz) du seul proton du cycle benzoxazolidone qui sont 5,39 et 5,40 ppm.

SM-CL : MH<sup>+</sup> = 360,09 ; t. r. = 7, 67 min.

<Desc/Cls Page number 95>

Etude pharmacologique des composés de l'invention Protocoles des tests i) Mesure de l'activité phosphatase de l'enzyme recombinante Cdc25C purifiée L'activité phosphatase de la protéine MBP-Cdc25C est évaluée par la déphosphorylation du 3-O-méthylfluorescéine-phosphate (OMFP) en 3-O-méthylfluorescéine (OMF) avec une détermination de la fluorescence à 475 nm du produit de la réaction. Cet essai permet d'identifier des inhibiteurs de l'enzyme recombinante cdc25. La préparation de la protéine de fusion MBP-cdc25C est décrite dans la demande de brevet PCT WO 01/44467.

La réaction est réalisée en format de plaque 384 puits sous un volume final de 50ul. La

protéine MBP-Cdc25C (préparée comme décrit ci-dessus) est conservée dans le tampon d'élution suivant : 20 mM Tris-HCl pH 7,4 ; 250 mM NaCl ; 1 mM EDTA ; 1 mM de dithiothréitol (DTT) ; 10 mM maltose. Elle est diluée à la concentration de 60 uM dans le tampon de réaction suivant : 50 mM Tris-HCl pH 8,2 ; 50 mM NaCl ; 1 mM DTT ; 20% glycérol. La mesure du bruit de fond est effectuée avec le tampon sans addition de l'enzyme. Les produits sont testés à des concentrations décroissantes à partir de 40 uM.

La réaction est initiée par l'ajout d'une solution OMFP à 500 pM finale (préparée extemporanément à partir d'une solution stock 12,5 mM dans du DMSO 100% (Sigma®; M2629)). Après 4 heures à 30 °C dans une plaque 384 puits à usage unique, la fluorescence mesurée à 475 nm est lue à l'aide d'un lecteur de plaque Victor2 (EGG-Wallac). La détermination de la concentration inhibant de 50% la réaction enzymatique est calculée à partir de trois expériences indépendantes. Seules les valeurs contenues dans la partie linéaire de la sigmoïde sont retenues pour l'analyse de régression linéaire. ii) Mesure de l'activité tyrosine phosphatase de l'enzyme CD45 : La mesure de l'activité tyrosine phosphatase de CD45 est basée sur la déphosphorylation par CD45 du peptide pp60<sup>CsrC</sup>. Seul le domaine cytoplasmique de l'enzyme purifiée humaine CD45 (acides aminés 584 à 1281, poids moléculaire = 95 kDa) exprimé dans un système d'expression chez la levure est utilisé pour la mesure. Le substrat est un peptide synthétique basé sur la séquence du domaine régulateur négatif de pp60<sup>CsrC</sup>. Le phosphate libéré est mesuré par un réactif du type vert de malachite.

<Desc/Cllms Page number 96>

La réaction est réalisée en format de plaque 384 puits avec un volume final de 20 uL. Le substrat pp60<sup>CsrC</sup> (P-301, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) est dilué à la concentration de 925 uM dans le tampon de réaction suivant : 50 mM HEPES pH 7,2 ; 1 mM EDTA ; 1 mM de dithiothréitol (DTT) ; 0,05% de surfactant NP-40. La concentration finale de substrat est de 185 uM. Les produits candidats sont testés en gamme de concentrations décroissantes à partir de 160 uM. La réaction est initiée par l'ajout de CD45 (SE-135, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) à 15 U/mL (1 U = 1 pmol/min) dilué en tampon de réaction. La concentration finale d'enzyme est de 1,75 U/uL. Après une incubation de 1 heure à 30 °C, le réactif BIOMOL Green (AK-111, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) est ajouté sous un volume de 50 uL/puits. Après 20 à 30 min pendant lesquelles la couleur se développe, l'absorbance à 620 nm est lue à l'aide d'un lecteur de plaque Victor2 (EGG-Wallac). La détermination de la concentration inhibant de 50 % la réaction enzymatique est calculée à partir de trois expériences indépendantes. iii) Caractérisation de l'activité anti-proliférative A titre d'exemple, on étudiera l'effet d'un traitement sur deux lignées de cellules humaines Mia-Paca2 et DU145 par les composés des exemples décrits précédemment.

Les lignées cellulaires DU145 (cellules humaines de cancer de la prostate) et Mia-PaCa2 (cellules humaines de cancer du pancréas) ont été acquises auprès de American Tissue Culture Collection (Rockville, Maryland, USA). Les cellules placées dans 801 de milieu Eagle modifié de Dulbecco (Gibco-BRL, Cergy-Pontoise, France) complété avec 10% de sérum foetal de veau inactivé par chauffage (Gibco-BRL, Cergy-Pontoise, France), 50 000 unités/1 de pénicilline et 50 mg/1 streptomycine (Gibco-BRL, Cergy-Pontoise, France), et 2 mM de glutamine (Gibco-BRL, Cergy-Pontoise, France) ont étéensemencées sur une plaque de 96 puits au jour 0. Les cellules ont été traitées au jour 1 pendant 96 heures avec des concentrations croissantes de chacun des composés à tester jusqu'à 10 uM. A la fin de cette période, la quantification de la prolifération cellulaire est évaluée par test colorimétrique en se basant sur le clivage du sel de tétrazolum WST1 par les



déhydrogénases mitochondriales dans les cellules viables conduisant à la formation de formazan (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Ces tests sont effectués en double avec 8 déterminations par concentration testée. Pour chaque composé à tester, les valeurs incluses dans la partie linéaire de la sigmoïde ont été retenues pour une analyse en régression linéaire et utilisées pour estimer la concentration inhibitrice  $CI_{50}$ . Les produits sont solubilisés dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à  $10^{-3}$  M et utilisés en culture avec 0,1% DMSO en final.

<Desc/Cllms Page number 97>

Résultats des tests a) Les composés des exemples 1 à 98, 101 à 104 et 107 à 115 présentent une  $CI_{50}$  inférieure ou égale à 10  $\mu$ M sur l'activité phosphatase de l'enzyme recombinante Cdc25-C purifiée. b) Les composés des exemples 1 à 5 présentent une  $CI_{50}$  inférieure ou égale à 10  $\mu$ M sur l'activité tyrosine phosphatase de l'enzyme CD45. c) Les composés des exemples 1 à 9, 11, 14 à 34, 36 à 53, 55 à 58, 60 à 98 et 101 à 115 présentent une  $CI_{50}$  inférieure ou égale à 10 aM sur la prolifération cellulaire des lignées Mia-Paca2. d) Les composés des exemples 1 à 9, 11, 14 à 34, 36 à 53, 55 à 58, 60 à 98 et 101 à 115 présentent une  $CI_{50}$  inférieure ou égale à 10  $\mu$ M sur la prolifération cellulaire des lignées DU-145.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

# BENZOTHAZOLE- AND BENZOXAZOLE-4,7-DIONE DERIVATIVES AND THEIR USE AS CDC25 PHOSPHATASE INHIBITORS

Claims of WO03055868

Revendications 1. Utilisation d'un composé de formule générale(I)

EMI98.1

o dans laquelle : R'représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle,cycloalkyle,- (CH<sub>2</sub>)-X-Y,- (CH<sub>2</sub>)-Z-NR'R<sub>6</sub> ou unradical-CHR<sub>35</sub>R<sub>36</sub> dans lequel R"etR<sub>36</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyne, ou encore R<sub>35</sub> et R<sub>36</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmiO, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle, R'pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmiO, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi-CHR,-CO-,-NR<sub>8</sub>,-O-et-S-, R<sub>7</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R<sub>8</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par

<Desc/Cims Page number 99>

un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical

R'<sub>9</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR<sub>23</sub> et un radicalNR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, R<sub>23</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, etW<sub>4</sub> etR<sub>25</sub> représentant indépendamment des radicaux alkyle, R<sub>20</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R'<sub>9</sub>et R<sub>20</sub> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi lesradicaux-CR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>,-O-,-S-et~pW<sub>8</sub>~&commat; R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, etR<sub>28</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sub>28</sub> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,R<sub>2</sub>'représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants

choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radicalSO<sub>2</sub>NHR<sub>29</sub> et un radical NR<sub>30</sub>R<sub>31</sub>, R<sub>29</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R<sub>30</sub> et R<sub>31</sub> représentant indépendamment des radicaux alkyle, R<sub>22</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R<sub>2</sub>' et R<sub>22</sub> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sub>32</sub>R<sub>33</sub>-, -O-, -S- et -NR<sub>34</sub>-, R<sub>32</sub> et R<sub>33</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sub>34</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sub>34</sub> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R<sub>37</sub> et R<sub>38</sub> étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R<sub>37</sub> et R<sub>38</sub> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sub>39</sub>R<sub>40</sub>-, -O-, -S- et -NR<sub>4</sub>'-, R<sub>39</sub> et R<sub>40</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un

<Desc/Cls Page number 101>

atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé de formule générale(I) est tel que R' représente un radical-(CH<sub>2</sub>)-Z-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé de formule générale(I) est tel que W représente S.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le composé de formule générale(I) est tel que W représente O.

8. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le composé utilisé est l'un des composés suivants :- 2-méthyl-5- { [2- (4-morpholinyl) éthyl]amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- { [2- (diméthylamino) éthyl]amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- { [6- (diméthylamino) hexyl] amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 5- { [3- (diméthylamino)-2, 2-diméthylpropyl]amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-méthyl-5- {[3-(4-méthyl-1-pipérazinyl) propyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-[(1-éthylhexyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- [ (1-adamantylméthyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-méthyl-5-[(2-thiénylméthyl) amino] -1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 5- [ (3-chlorobenzyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5- [ (4-pyridinylméthyl) amino] -1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 2-méthyl-5- (propylamino)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -{[3-(1H-imidazol-1-yl) propyl]amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 4-{2- [ (2-méthyl-4, 7-dioxo-4,7-dihydro-1, 3-benzothiazol-5-yl) amino] éthyl}-benzènesulfonamide ; - 5- (4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-[(2-méthoxyéthyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5-[2-pipéridin-1-yléthyl]amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -{[2-(diisopropylamino) éthyl]amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ;

## &lt;Desc/Cls Page number 103&gt;

- {[3-(diméthylamino) propyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 2-méthyl-5-[[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl) éthyl] amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5-[[3-(2-méthylpipéridin-1-yl) propyl]amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- { [4-(diméthylamino) butyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; - {[5-(diméthylamino) pentyl]amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5-(2,3-dihydro-1H-indén-1-ylamino)-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- {benzyl[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - méthyl{3-[(2-méthyl-4, 7-dioxo-4,7-dihydro-1, 3-benzothiazol-5-yl) amino]- propyl} carbamate de tert-butyle ; - 3- [ (2-méthyl-4, 7-dioxo-4, 7-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl) amino] propylcarbamate de tert-butyle ; - 2-méthyl-5-[[3-(méthylamino) propyl]amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- [ (3-aminopropyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 6-chloro-5-[[2-(diméthylamino) éthyl]amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -6-bromo-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2-[ (4-phénylpipérazin-1-yl) méthyl] -1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5-[[2-(diméthylamino) éthyl]amino]-2-(pipéridin-1-ylméthyl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 5-[[6-(diméthylamino)hexyl] amino]-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4, 7-dione ; -6- { [6- (diméthylamino) hexyl]amino}-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2-éthyl-5- (4-méthylpipérazin-1-yl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2-éthyl-6- (4-méthylpipérazin-1-yl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-éthyl-5-[(1-éthylhexyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-éthyl-6-[(1-éthylhexyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5-azocan-1-yl-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ;

## &lt;Desc/Cls Page number 104&gt;

- 6-azocan-1-yl-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2-éthyl-5-morpholin-4-yl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-éthyl-6-morpholin-4-yl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-éthyl-6-méthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-phényl-1,3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-phényl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5- { [6-(diméthylamino) hexyl] amino}-2-phényl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6-[[6-(diméthylamino) hexyl]amino]-2-phényl-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- [4-(diéthylamino) phényl]-5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2-[4-(diéthylamino)phényl]-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- [4- (diéthylamino) phényl]-5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- [4- (diéthylamino) phényl]-6- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-(4-chlorophényl)-5-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2-(4-chlorophényl)-6-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-5-[[4-(diméthylamino) butyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- (4-chlorophényl)-6- f [4- (diméthylamino) butyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-

benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(2-bromophényl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 105>

-2-(2-bromophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2-(2-bromophényl)-5-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-(2-bromophényl)-5-[[3-(diméthylamino) propyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-(2-chlorophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-(2-bromophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(2-chlorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2-(2-chlorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1,3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(3-bromophényl)-5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-(3-bromophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-bromophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(4-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(4-bromophényl)-5- [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-(4-bromophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -6- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5- [ (1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino]-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6- [ (1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino]-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - {[3-(diméthylamino) propyl]amino}-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6- { [3-(diméthylmaino) propyl] amino}-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(3, 5-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(3, 5-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(3, 5-difluorophényl)-5- [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(3, 5-difluorophényl)-6- [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2-(2,5-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 106>

-2-(2, 5-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 5-difluorophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2-(2,5-difluorophényl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2, 3-difluorophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2-(2,3-difluorophényl)-6- { [2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2, 3-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 3-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-(2,3-difluorophényl)-5-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2-(2,3-difluorophényl)-6- { [3-(diméthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 3,4,5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 6-[(2-pyrrodlin-1-yléthyl)amino]-2-(2, 3,4,5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 5- { [2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1,3-benzoxazole-4, 7-dione ;

&lt;Desc/Cls Page number 107&gt;

-5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)phényl]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)phényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)phényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5-{ [3- (diméthylamino) propyl]amino}-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6-[[3-(diméthylamino) propyl]amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-5- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl)phényl]-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- [2-chloro-5- (tnftuorométhyl) phényl]-5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] - 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl)phényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-5-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2- [2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-6- { [3- (diméthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2- [2-chloro-6-fluorophényl]-5- f [3- (diméthylamino) propyl]amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2-[2-chloro-6-fluorophényl]-6- { [3-(diméthylamino) propyl] amino}-1,3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2-[2-chloro-6-fluorophényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-[2-chloro-6-fluorophényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ;

&lt;Desc/Cls Page number 108&gt;

- 2- [3, 4-diméthoxyphényl]-5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- [3, 4-diméthoxyphényl]-6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2-[2-bromo-3-pyridyl]-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-[2-bromo-3-pyridyl]-6- [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-cyclohexyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-cyclohexyl-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-cyclohexyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-cyclohexyl-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-thién-2-yl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-thién-2-yl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 2- (2, 5-dichlorothién-3-yl)-6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2, 5-dichlorothién-3-yl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2, 5-dichlorothién-3-yl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2-furyl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(2-furyl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(2-méthoxyphényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (2-méthoxyphényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(2-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ; - [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-(2-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 2-(2-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4, 7-dione ;

&lt;Desc/Cls Page number 109&gt;

-2-(2-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - [[2-

(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(4-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-6- [(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -5-[[2-(diméthylamino) éthyl] (éthyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -5-[[2-(diméthylamino) éthyl] (méthyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(2, 4-difluorophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(2, 4-difluorophényl)-6- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-(2, 3, 4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -6-[[2-(diméthylamino) éthyl]amino]-2-(2, 3, 4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ;

<Desc/Cls Page number 110>

-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 3, 4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 3, 4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(3-fluoro-4-méthylphényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(3-fluoro-4-méthylphényl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(3-fluoro-4-méthylphényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(3-fluoro-4-méthylphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl] amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-6- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; - { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(2, 3, 4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -6- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(2, 3, 4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -5- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(3, 4, 5-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(3, 4, 5-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -5-[[2-(pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(2, 4, 6-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -6-[[2-(pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 4, 6-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(1, 3-benzodioxol-5-yl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(1, 3-benzodioxol-5-yl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ;

<Desc/Cls Page number 111>

-5- { [2-(diméthylamino) éthyl]amino}-2-(4-éthylphényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-(4-éthylphényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(4-éthylphényl)-5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(4-éthylphényl)-6- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -5-[[2-(diméthylamino) éthyl]amino]-2-(2-fluoro-6-méthoxyphényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -6-[[2-(diméthylamino) éthyl]amino]-2-(2-fluoro-6-méthoxyphényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

9. A titre de médicament, un composé de formule générale (I)M

EMI111.1

(I) M dans laquelle R'représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle,  $-(CH_2)-X-Y$ ,  $-(CH_2)-Z-NR_5R_6$  ou un radical-CHR<sub>35</sub>R<sub>36</sub> dans lequel R<sub>35</sub> et R<sub>36</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyne, ou encore R<sub>35</sub> et R<sub>36</sub> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle, R' pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi

et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR-, -CO-, -NR<sub>8</sub>-, -O- et -S-, R<sub>7</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et

substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou NR<sub>37</sub>R<sub>38</sub>, ou encore R<sub>4</sub> représente un radical phényle possédant deux substituants qui forment ensemble un radical méthylènedioxy ou éthylènedioxy, R<sub>18</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R'<sub>9</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR<sub>23</sub> et un radical NR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>, R<sub>23</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R<sub>24</sub> et W<sub>5</sub> représentant indépendamment des radicaux alkyle, W<sub>0</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R'<sub>9</sub> et R<sub>20</sub> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>-, -O-, -S- et -NR<sub>28</sub>-, R<sub>26</sub> et R<sub>27</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sub>28</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sub>28</sub> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R<sub>21</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO<sub>2</sub>NHR<sub>29</sub> et un radical NR<sub>30</sub>R<sub>31</sub>, R<sub>29</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R<sub>30</sub> et R'<sub>3</sub> représentant indépendamment des radicaux alkyle, R<sub>22</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R'<sub>2</sub> et R<sub>22</sub> formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sub>32</sub>R<sub>33</sub>-, -O-, -S- et -NR<sub>34</sub>-, R<sub>32</sub> et R<sub>33</sub> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sub>34</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R<sub>34</sub> représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,



&lt;Desc/Cls Page number 114&gt;

R37 et R38 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R37 et R38 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>-, -O-, -S- et -NR<sup>41</sup>-, R<sup>39</sup> et R<sup>40</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R<sup>4</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et W représente O ou S ; étant entendu que si W représente S et R<sup>4</sup> représente un radical aryle éventuellement substitué, alors R est choisi parmi les substituants alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, - (CH<sub>2</sub>)-X-Y et - (CH<sub>2</sub>)-Z-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

10. Médicament selon la revendication 9, caractérisé en ce que le composé de formule générale (I) M est l'un des composé suivants : - 2-méthyl-5- { [2- (4-morpholinyl) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- { [6- (diméthylamino) hexyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- { [3- (diméthylamino)-2, 2-diméthylpropyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5- {[3- (4-méthyl-1-pipérazinyl) propyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- [(1-éthylhexyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- [ (1-adamantylméthyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5- [(2-thiénylméthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- [ (3-chlorobenzyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5- [ (4-pyridinylméthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5- (propylamino)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - [3- (1H-imidazol-1-yl) propyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 4- {2- [ (2-méthyl-4, 7-dioxo-4,7-dihydro-1, 3-benzothiazol-5-yl) amino] éthyl}- benzènesulfonamide ; - 5- (4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ;

&lt;Desc/Cls Page number 115&gt;

-5- [(2-méthoxyéthyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5- [(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 2-méthyl-5- [ (2-pipéridin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 5- { [2- (diisopropylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- [ (1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- { [3- (diméthylamino) propyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5- { [2- (1-méthylpyrrolidin-2-yl) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5- { [3- (2-méthylpipéridin-1-yl) propyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- { [4- (diméthylamino) butyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 5- { [5- (diméthylamino) pentyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 5- (2,3-dihydro-1H-indén-1-ylamino)-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- {benzyl [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - méthyl {3- [(2-méthyl-4, 7-dioxo-4,7-dihydro-1, 3-benzothiazol-5-yl) amino]- propyl} carbamate de tert-butyle ; - 3- [ (2-méthyl-4, 7-dioxo-4,7-dihydro-1, 3-benzothiazol-5-yl) amino] propylcarbamate de tert-butyle ; - 2-méthyl-5- { [3- (méthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- [ (3-aminopropyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 6-chloro-5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 6-bromo-5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 6- (butylthio)-5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (morpholin-4-ylméthyl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- [(4-phénylpipérazin-1-yl) méthyl] -1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (pipéridin-1-ylméthyl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5-

{ [6- (diméthylamino) hexyl]amino}-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6-[[6- (diméthylamino) hexyl]amino]-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 116>

- 2-éthyl-5- (4-méthylpipérazin-1-yl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-éthyl-6- (4-méthylpipérazin-1-yl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-éthyl-5- [ (1-éthylhexyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-éthyl-6- [ (1-éthylhexyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5-azocan-1-yl-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 6-azocan-1-yl-2-éthyl-1,3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2-éthyl-5-morpholin-4-yl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-éthyl-6-morpholin-4-yl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2-éthyl-6-méthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-phényl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-phényl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -{[6-(diméthylamino) hexyl] amino}-2-phényl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - { [6-(diméthylamino) hexyl]amino}-2-phényl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- (2, 6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-[4- (diéthylamino)phényl]-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2-[4-(diéthylamino)phényl]-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- [4- (diéthylamino) phényl]-5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- [4- (diéthylamino) phényl]-6- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2- (4-chlorophényl)-5- { [3- (diméthylamino) propyl]amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2-(4-chlorophényl)-6-[[3-(diméthylamino) propyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2-(4-chlorophényl)-5-[[4-(diméthylamino) butyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-(4-chlorophényl)-6-[[4-(diméthylamino) butyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 117>

-2-(2-fluorophényl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-5-[[3-(diméthylamino) propyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-6-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-chlorophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-chlorophényl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-chlorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-chlorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(3-bromophényl)-5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(3-bromophényl)-6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-bromophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-bromophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-bromophényl)-6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -6-f [2-

(diméthylamino) éthyl] amino}-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 5- [ (1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino]-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 6- [ (1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino]-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -5-[[3-(diméthylamino) propyl]amino]-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6-f [3-(diméthylamino) propyl]amino}-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(3, 5-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(3, 5-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 118>

- 2- (3, 5-difluorophényl)-5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- (3, 5-difluorophényl)-6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 5-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 5-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 5-difluorophényl)-5- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2,5-difluorophényl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2,3-difluorophényl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2, 3-difluorophényl)-6- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2, 3-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(2, 3-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 3-difluorophényl)-5- { [3-(diméthylamino) propyl]amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2, 3-difluorophényl)-6-[[3-(diméthylamino) propyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(3, 4, 5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole- 4,7-dione ; -5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 3,4,5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 3,4,5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 119>

- [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-(2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-(2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -5-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)phényl]- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -6-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)phényl]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl)phényl]-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl)phényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl)phényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- [2-chloro-5- (trifluorométhyl) phényl]-5- { [3- (diméthylamino) propyl] amino 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- [2-chloro-5- (trifluorométhyl) phényl]-6- { [3- (diméthylamino) propyl] amino1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-6-fluorophényl]-5-[[3-(diméthylamino) propyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-[2-chloro-6-fluorophényl]-6-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 120>

-2-[2-chloro-6-fluorophényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-[2-chloro-6-fluorophényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2- [3, 4-diméthoxyphényl]-5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2- [3, 4-diméthoxyphényl]-6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2- [2-bromo-3-pyridyl]-5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-[2-bromo-3-pyridyl]-6-[(2-(diméthylamino) éthyl)amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-cyclohexyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-cyclohexyl-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-cyclohexyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-cyclohexyl-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; -5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-thién-2-yl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -6- [(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-thién-2-yl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2- (2, 5-dichlorothién-3-yl)-5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2, 5-dichlorothién-3-yl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2, 5-dichlorothién-3-yl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2-furyl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(2-furyl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-méthoxyphényl)-1,3-benzothiazole- 4,7-dione ; -6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-méthoxyphényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 121>

-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(2-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-f [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2,6-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -5-[[2-(diméthylamino) éthyl] (éthyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-[[2-(diméthylamino) éthyl] (méthyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-5-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-6- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(2,4-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2- (2, 4-difluorophényl)-6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 122>

-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(2, 3,4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2, 3,4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 3,4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 3,4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(3-fluoro-4-méthylphényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(3-fluoro-4-méthylphényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1, 3-

benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(3-fluoro-4-méthylphényl)-5-[[2-pyrrolidin-1-yléthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- (3-fluoro-4-méthylphényl)-6- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl] amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2- (4-chlorophényl)-5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2- (4-chlorophényl)-6- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- { [2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2, 3,4,5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 6- {[2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 5-[[2-pyrrolidin-1-yléthyl] amino]-2-(2, 4,6-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -6-[[2-pyrrolidin-1-yléthyl] amino]-2-(2, 4,6-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 123>

- 2- (1, 3-benzodioxol-5-yl)-5- { [2- (diméthylamino) éthyl]amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- (1, 3-benzodioxol-5-yl) -6- { [2- (diméthylamino) éthyl]amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-(4-éthylphényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6-[[2-(diméthylamino) éthyl] maino]-2-(4-éthylphényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- (4-éthylphényl)-5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1,3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2- (4-éthylphényl)-6- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (2-fluoro-6-méthoxyphényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 6- { [2- (diméthylamino) éthyl]amino}-2- (2-fluoro-6-méthoxyphényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

11. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale(I) M telle que définie dans la revendication 9 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de principe actif, l'un des composés suivants :- 2-méthyl-5- {[2- (4-morpholiny) éthyl]amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- { [6- (diméthylamino) hexyl]amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- {[3- (diméthylamino)-2, 2-diméthylpropyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 2-méthyl-5- {[3- (4-méthyl-1-pipérazinyl) propyl]amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- [ (1-éthylhexyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- [ (1-adamantylméthyl) amino] -2-méthyl-1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-méthyl-5-[[2-thiénylméthyl] amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- [ (3-chlorobenzyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5- [ (4-pyridinylméthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5- (propylamino)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 124>

- 5-[[3-(1H-imidazol-1-yl) propyl] amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-[[2-méthyl-4, 7-dioxo-4,7-dihydro-1, 3-benzothiazol-5-yl] amino] éthyl]-benzènesulfonamide ; - 5- (4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-[[2-méthoxyéthyl] amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-méthyl-5- [[2-pyrrolidin-1-yléthyl] amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5- [ (2-pipéridin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5- { [2- (diisopropylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- [ (1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino]-2-méthyl-1,

3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- { [3- (diméthylamino) propyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-méthyl-5-{[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl) éthyl]amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-méthyl-5- {[3-(2-méthylpipéridin-1-yl) propyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- { [4- (diméthylamino) butyl]amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-{[5-(diméthylamino) pentyl]amino}-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; -5-(2,3-dihydro-1H-indén-1-ylamino)-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-{benzyl[2-(diméthylamino) éthyl]amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - méthyl {3- [ (2-méthyl-4, 7-dioxo-4,7-dihydro-1, 3-benzothiazol-5-yl) amino]- propyl} carbamate de tert-butyle ; - 3- [ (2-méthyl-4, 7-dioxo-4, 7-dihydro-1, 3-benzothiazol-5-yl) amino] propylcarbamate de tert-butyle ; - 2-méthyl-5-{[3-(méthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- [ (3-aminopropyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -6-chloro-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 6-bromo-5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -6-(butylthio)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1,3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 5-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2- [ (4-phénylpipérazin-1-yl) méthyl]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 125>

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(pipéridin-1-ylméthyl)-1,3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 5- { [6- (diméthylamino) hexyl]amino}-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6- { [6-(diméthylamino) hexyl]amino}-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-éthyl-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2-éthyl-6- (4-méthylpipérazin-1-yl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-éthyl-5- [ (1-éthylhexyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-éthyl-6- [ (1-éthylhexyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -5-azocan-1-yl-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -6-azocan-1-yl-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-éthyl-5-morpholin-4-yl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-éthyl-6-morpholin-4-yl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-éthyl-6-méthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-phényl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-phényl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5-{[6-(diméthylamino) hexyl]amino}-2-phényl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6-{[6-(diméthylamino) hexyl]amino}-2-phényl-1,3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-5-{(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-6-{(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- [4-(diéthylamino) phényl]-5- f [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- [4- (diéthylamino) phényl]-6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- [4- (diéthylamino) phényl]-S- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- [4- (diéthylamino) phényl]-6- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-5-{[2-(diméthylamino) éthyl]amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- (4-chlorophényl)-6- f [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-5- { [3-(diméthylamino) propyl]amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 126>

-2-(4-chlorophényl)-6-{[3-(diméthylamino) propyl]amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-clorophényl)-5-{[4-(diméthylamino)butyl]amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- (4-chlorophényl)-6- { [4- (diméthylamino) butyl]amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-5-{[2-pyrrolidin-1-yléthyl]amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-6-{(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino} -1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(2-bromophényl)-5-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-

bromophényl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-5-[[3-(iméthylamino) propyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-6-[[3-(diméthylamino) propyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-chlorophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-chlorophényl)-6- [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-chlorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-chlorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(3-bromophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(3-bromophényl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-bromophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(4-bromophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-bromophényl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-(4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6- [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 5- [ (1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino]-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6- [ (1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino]-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 127>

- [[3-(diméthylamino) propyl]amino]-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -6- [[3-(diméthylamino) propyl] amino]-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(3,5-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(3,5-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(3,5-difluorophényl)-5- [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(3,5-difluorophényl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2, 5-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 5-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 5-difluorophényl)-5- [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2, 5-difluorophényl)-6- [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2,3-difluorophényl)-5- { [2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2, 3-difluorophényl)-6- [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2,3-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthylamino)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2,3-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2,3-difluorophényl)-5-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-1 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2,3-difluorophényl)-6-[[3-(diméthylamino) propyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -6- [ (2-pyrrolidin-1-yl6thyl) amino]-2- (3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 128>

-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 3,4,5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-(2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)phényl]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -6-[[2-(diméthylamino)



éthyl] amino}-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] - 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -5-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -6-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] - 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- [2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-5- { [3- (diméthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- [2-chloro-5- (trifluorométhyl) phényl]-6- { [3- (diméthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 129>

- 2- [2-chloro-6-fluoroph & nyl]-5-1 [3- (diméthylamino) propyl]amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-6-fluorophényl]-6-[[3-(diméthylamino) propyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-[2-chloro-6-fluorophényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-[2-chloro-6-fluorophényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- [3, 4-diméthoxyphényl]-5- { [2-(diméthylamino)éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- [3, 4-diméthoxyphényl]-6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-[2-bromo-3-pyridyl]-5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-[2-bromo-3-pyridyl]-6-[[2-(diméthylamino) éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-cyclohexyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-cyclohexyl-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-cyclohexyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-cyclohexyl-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-thién-2-yl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-thién-2-yl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(2, 5-dichlorothién-3-yl)-5- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2, 5-dichlorothién-3-yl)-6- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2-furyl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(2-furyl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4, 7-dione ;

<Desc/Cls Page number 130>

-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(2-méthoxyphényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(2-méthoxyphényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 5- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(2-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(2-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -5- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(4-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(2,6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2,6-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzothiazole- 4, 7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-5- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2,



6-difluorophényl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -5-[[2-(diméthylamino) éthyl] (éthyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-[[2-(diméthylamino) éthyl] (méthyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-[2,6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-11, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2,6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-5-[[2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2,6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-6-[[2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ;

<Desc/Cims Page number 131>

-2-(2,4-difluorophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2- (2, 4-difluorophényl)-6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(2, 3,4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7- dione ; - 6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (2, 3,4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7- dione ; -5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 3,4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 3,4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- (3-fluoro-4-méthylphényl)-5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(3-fluoro-4-méthylphényl)-6-[[2-diméthylamino) éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(3-fluoro-4-méthylphényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(3-fluoro-4-méthylphényl)-6-[[2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzocazole- 4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-6- [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 5-[[2-(diméthylamino)éthyl] amino]-2-(2, 3,4,5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ;

<Desc/Cims Page number 132>

-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(2, 4, 6-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 4, 6-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2- (1, 3-benzodioxol-5-yl)-5- { [2- (diméthylamino) éthyl]amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- (1, 3-benzodioxol-5-yl) -6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (4-éthylphényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6-[-(diméthylamino) éthyl] amino{-2-(4-éthylphényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- (4-éthylphényl)-5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-éthylphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -5- { [2- (diméthylamino) éthyl]amino}-2- (2-fluoro-6-méthoxyphényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -6- { [2- (diméthylamino) éthyl]amino}-2-(2-fluoro-6-méthoxyphényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

### 13. Composé de formule générale(II)

EMI132.1

(II) dans laquelle : Rreprésente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle,cycloalkyle,-(CH<sub>2</sub>)-X-Y,-(CH<sub>2</sub>)-Z-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> ou unradical-CHR<sup>35</sup>R<sup>36</sup> dans lequel R"et R<sup>36</sup> forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyne, ou encoreR<sup>35</sup>s forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes

choisis parmi

<Desc/Cls Page number 133>

O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle, R'pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone, Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR-, -CO-, -NR8-, -O-et-S-, R7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et

l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR'SR'6-, -O-, -S-et-NR'7-, RI5 et RI6 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R"représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; R3 représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou alkylthio ; R4 représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, -CH2-COOR'8, -CH2-CO-NR'9R2 ou -CH2-NR2'R22, ou bien R4 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou NR37R38, ou encore R4 représente un radical phényle possédant deux substituants qui forment ensemble un radical méthylènedioxy ou éthylènedioxy, RI8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R'9 représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical So2NHR23 et un radical NR24R25, R23 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R24 et R25 représentant indépendamment des radicaux alkyle, R20 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R'9 et R20 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR26R27-, -O-, -S-et-NR28-, R26 et R27 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et

R22 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R2' et R22 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR32R33-, -O-, -S-et -NR34-, R32 et R33 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R34 représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R34 représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy, R37 et R38 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R37 et R38 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi

lesradicaux-CR39R40,-O,-S-etNR41, R39 et R40 représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R41 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; et W représente O ou S ; étant entendu que :- si W représente S et R4 représente un radical alkyle, alors R ne représente pas un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle et/ou R3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,- si W représente S et R4 représente un radical aryle éventuellement substitué, alors R' est choisi parmi les substituants alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, - (CH<sub>2</sub>)-X-Y et - (CH<sub>2</sub>)-Z-NRSR6 ; ou sel d'un tel composé.

14. Composé de formule générale(II) selon la revendication 11, caractérisé en ce que R représente un radical-(CH<sub>2</sub>)-Z-NR5R6, ou sel d'un tel composé.

15. Composé de formule générale(II) selon la revendication 11, caractérisé en ce que qu'il s'agit de l'un des composés suivants :- 2-méthyl-5- { [2- (4-morpholiny) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5- {[2-(diméthylamino) éthyl]amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5- {[6-(diméthylamino) hexyl]amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 136>

- 5-[[3-(diméthylamino)-2, 2-diméthylpropyl] amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-méthyl-5- {[3-(4-méthyl-1-pipérazinyl) propyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -5-[(1-éthylhexyl)amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-[(1-adamantylméthyl)amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-méthyl-5-[(2-thiénylméthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- [ (3-chlorobenzyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-méthyl-5-[(4-pyridinylméthyl)amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5- (propylamino)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -[[3-(1H-imidazol-1-yl) propyl]amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -[2-[(2-méthyl-4, 7-dioxo-4,7-dihydro-1, 3-benzothiazol-5-yl) amino] éthyl]- benzènesulfonamide ; - 5- (4-benzyl-1-pipérazinyl)-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-[(2-méthoxyéthyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-méthyl-5- [(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2-méthyl-5- [ (2-pipéridin-1-yléthyl) amino] -1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 5- { [2- (diisopropylamino) éthyl]amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 5-[[3-(diméthylamino) propyl]amino]-2-méthyl-1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-méthyl-5-[[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl) éthyl]amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-méthyl-5-[[3-(2-méthylpipéridin-1-yl) propyl]amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5-[[4-(diméthylamino)butyl]amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5- { [5- (diméthylamino) pentyl] aminol-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -5-(2,3-dihydro-1H-indén-1-ylamino)-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5- {benzyl [2- (diméthylamino) éthyl]amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -méthyl{3-[(2-méthyl-4, 7-dioxo-4,7-dihydro-1, 3-benzothiazol-5-yl) amino] - propyl} carbamate de tert-butyle ; -3-[(2-méthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1, 3-benzothiazol-5-yl) amino] propylcarbamate de tert-butyle ; -2-méthyl-5- {[3-(méthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 137>

- 5- [ (3-aminopropyl) amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -6-chloro-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -6-bromo-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -6-(butylthio)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -5- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(morpholin-4-ylméthyl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -

S- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- [ (4-phénylpipérazin-1-yl) méthyl]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(pipéridin-1-ylméthyl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5-{[6-(diméthylamino) hexyl]amino}-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 6-{[6-(diméthylamino)hexyl]amino}-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-éthyl-5- (4-méthylpipérazin-1-yl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-éthyl-6- (4-méthylpipérazin-1-yl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-éthyl-5- [ (1-éthylhexyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2-éthyl-6- [ (1-éthylhexyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -5-azocan-1-yl-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -6-azocan-1-yl-2-éthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-éthyl-5-morpholin-4-yl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-éthyl-6-morpholin-4-yl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-éthyl-6-méthyl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-phényl-1,3-benzocazole-4, 7-dione ; -6-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-phényl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -5-f [6- (diméthylamino) hexyl] amino}-2-phényl-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - {[6-(diméthylamino) hexyl] amino}-2-phényl-1,3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-5-{(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-6-{(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[4-(diéthylamino)phényl]-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 138>

- 2- [4- (diéthylamino) phényl]-6- f [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- [4- (diéthylamino) phényl]-5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- [4- (diéthylamino) phényl]-6- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-5-{[3-(diméthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-6-{[3-(diméthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-5-{[4-(diméthylamino)butyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-chlorophényl)-6-{[4-(diméthylamino) butyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-5-{(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-6-{(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(2-bromophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-5-{(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-6-{(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-5-{[3-(diméthylamino) propyl]amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-bromophényl)-6-{[3-(diméthylamino) propyl]amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(2-chlorophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-chlorophényl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-chlorophényl)-5-{(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2-chlorophényl)-6-{(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(3-bromophényl)-05-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzocazole-4, 7-dione ; -2-(3-bromophényl)-6- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-bromophényl)-5-{(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 139>

-2-(4-bromophényl)-6-{(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino} -1,3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 2-(4-bromophényl)-5- {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-bromophényl)-6-{[2-(diémthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(4-

fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzoxazole-4, 7-dione ; -6- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5- [ (1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino]-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; - 6- [ (1-benzylpyrrolidin-3-yl) amino]-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - [[3-(diméthylamino) propyl] amino]-2- (4-fluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(3, 5-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(3,5-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1,3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(3,5-difluorophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(3,5-difluorophényl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2, 5-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 5-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2,5-difluorophényl)-5-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2,5-difluorophényl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2, 3-difluorophényl)-5- [[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2,3-difluorophényl)-6-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2, 3-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(2,3-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 140>

-2-92,3-difluorophényl)-5-[[3-(diméthylamino) propyl]amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2,3-difluorophényl)-6-[[3-(diméthylamino) propyl]amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3, 4, 5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2- (2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -6- [(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (2, 3,4,5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -5-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl) phényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -5-[[3-(diméthylamino)propyl] amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)phényl]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -6-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]-2-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)phényl]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 141>

-2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-6-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl) phényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl)phényl]-5-[[3-(diméthylamino)propyl]amino]- 1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-5-(trifluorométhyl)phényl]-6-[[3-(diméthylamino) propyl] amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2-chloro-6-fluorophényl]-5- { [3- (diméthylamino) propyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-[2-chloro-6-fluorophényl]-6- [[3-(diméthylamino)

propyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-[2-chloro-6-fluorophényl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-[2-chloro-6-fluorophényl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- [3, 4-diméthoxyphényl]-5-{ [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- [3, 4-diméthoxyphényl]-6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-[2-bromo-3-pyridyl]-5-[(2-(diméthylamino)éthyl)amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-[2-bromo-3-pyridyl]-6- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-cyclohexyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-cyclohexyl-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-cyclohexyl-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-cyclohexyl-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 142>

-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-thién-2-yl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-thién-2-yl-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(2, 5-dichlorothién-3-yl)-5- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-6- { [2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2, 5-dichlorothién-3-yl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(2, 5-dichlorothién-3-yl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2-furyl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(2-furyl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5-{ [2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-méthoxyphényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(2-méthoxyphényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 5-{ [2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 6-{ [2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(2-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; -2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 5-{ [2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(4-fluorophényl)-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(2, 6-difluorophényl)-5- { [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ;

<Desc/Cls Page number 143>

-2-(2,6-difluorophényl)-6-{ [2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] (éthyl) amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] (méthyl) amino}-2-méthyl-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; -2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-6-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}- 1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-[2, 6-dichloro-5-fluoro-3-pyridyl]-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; -2-(2, 4-difluorophényl)-5-{ [2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(2,6-difluorophényl)-6-{ [2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2- (2, 3, 4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7- dione ; - 6-{ [2-(diméthylamino) éthyl]amino}-2-(2, 3,4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole-4,7- dione ; -5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 3,4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 3,4-trifluorophényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(3-fluoro-4-méthylphényl)-5-{ [2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- (3-

fluoro-4-méthylphényl)-6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; - 2- (3-fluoro-4-méthylphényl)-5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(3-fluoro-4-méthylphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ;

<Desc/Cims Page number 144>

- 2- (4-chlorophényl)-5- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2- (4-chlorophényl)-6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzothiazole-4,7-dione ; - 2- (4-chlorophényl)-5- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino] -1,3-benzothiazole-4, 7-dione ; - 2- (4-chlorophényl)-6- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzothiazole-4, 7-dione ; - {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(2, 3,4,5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - {[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(2, 3,4, 5-tétrafluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; - 5-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(3, 4,5-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -6- { [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2-(3, 4, 5-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 4,6-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-2-(2, 4, 6-trifluorophényl)-1, 3-benzothiazole- 4,7-dione ; -2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; -2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-1,3-benzoxazole- 4,7-dione ; -5-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2- (4-éthylphényl)-1, 3-benzoxazole-4, 7-dione ; -6-{ [2- (diméthylamino) éthyl] amino}-2-(4-éthylphényl)-1,3-benzoxazole-4, 7-dione ; -2-(4-éthylphényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 2- (4-éthylphényl)-6- [ (2-pyrrolidin-1-yléthyl) amino]-1, 3-benzoxazole-4,7-dione ; - 5-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(2-fluoro-6-méthoxyphényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; 6-{[2-(diméthylamino) éthyl] amino}-2-(2-fluoro-6-méthoxyphényl)-1, 3-benzoxazole- 4,7-dione ; ou d'un sel d'un de ces derniers.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**